



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

**EFEKAT PRIMENE MOKSIFLOKSACINA I  
CEFIKSIMA NA SUZBIJANJE TEGOBA POSLE  
HIRURŠKOG VAĐENJA IMPAKTIRANIH DONJIH  
UMNJAKA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Ivan Šarčev

Kandidat: dr Branimir Stošić

Novi Sad, 2021.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Branimir Stošić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Dr sc. Ivan Šarčev, vanredni profesor, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Efekat primene moksifloksacina i cefiksima na suzbijanje tegoba posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka
Jezik publikacije JP	srpski jezik (latiničko pismo)

Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad, AP Vojvodina
Godina: GO	2021.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	9 poglavlja, 152 stranice, 2 fotografije, 10 grafikona, 192 reference, 6 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Stomatologija, Oralna hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	oralna hirurgija; impaktirani zub; treći molar; ekstrakcija zuba; antibiotska profilaksa; postoperativne komplikacije; moksifloksacin; cefiksim; bakterijska rezistencija na lekove; testovi senzitivnosti mikroorganizama
UDK	616.314.8-089:615.281

Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ Hirurško vađenje impaktiranih donjih umnjaka veoma je česta oralnohirurška intervencija, koja je, u postoperativnom toku, obično praćena neprijatnim tegobama (bol, edem i trizmus), a nekad i potencijalno ozbiljnim komplikacijama (alveolitis i postoperativna infekcija). Stoga se savetuje primena različitih medikamenata i postupaka kojima bi se pojava ovih tegoba i komplikacija predupredila ili ublažila. S tim u vezi, u stručnoj i naučnoj literaturi vodi se rasprava o svrsishodnosti profilaktičke primene antibiotika. Interesantno je da se mogu naći brojni radovi u kojima se preporučuje profilaktička primena antibiotika prilikom hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, ali i radovi kojima se obrazlaže neslaganje sa takvim pristupom, potkrepljujući sumnju u odnos koristi spram rizika od uzgrednih efekata antibiotika, tim pre što je rastuća rezistencija mikroorganizama na antibiotike potencijalno ozbiljna pretnja globalnom zdravlju. Po pitanju profilaktičke primene antibiotika u ovoj indikaciji još nije postignut konsenzus, a nijedan od dva suprotstavljena stava nije verifikovan ubedljivim naučno potvrđenim dokazima. <b>Cilj.</b> Imajući sve napred rečeno u vidu, osnovni cilj istraživanja bio je da se utvrdi opravdanost profilaktičke primene antibiotika u cilju ublažavanja osnovnih tegoba i komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka i da se, istovremeno, ispita efikasnost novijih vrsta antibiotika (moksifloksacin i cefiksim) primenjenih na taj način. Pri tom, izvršena su i laboratorijska (mikrobiološka) istraživanja senzitivnosti izolovanih mikroorganizama na antibiotike korišćene u istraživanju, koja bi mogla korisno da verifikuju klinički dobijene rezultate. Imajući to u vidu, na osnovu naučno verifikovanih rezultata, mogu se očekivati dve velike koristi od planiranog istraživanja: (1) potvrda ili negiranje opravdanosti profilaktičke primene antibiotika radi suzbijanja bilo koje od tegoba ili komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka; (2) potvrda efikasnosti fluorohinolona (moksifloksacin) i cefalosporina (cefiksim) u suzbijanju dentogenih infekcija. <b>Materijal i metode.</b> Kliničko istraživanje sprovedeno je u Službi oralne hirurgije sa operacionim blokom i stacionarom Klinike za stomatologiju Vojvodine, po dizajnu dvostruko-slepe prospektivne kliničke studije, koje je obuhvatilo 177 ispitanika. Mikrobiološka istraživanja, sprovedena su u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine, na uzorcima brisa iz operativne rane pacijenata s postoperativnom infekcijom ili eksudata (gnoja) dobijenog iz perikoronarnog prostora pacijenata sa perikoronitisom. Pri tom, antibiogramom je utvrđivana senzitivnost izolovanih mikroorganizama na moksifloksacin, cefiksim i druge antibiotike koji se	

često koriste u oralnoj hirurgiji (penicilin i njegovi derivati, eitromicin, klindamicin i tetraciklin). U studiju su uključeni samo ispitanici dobrog opšteg zdravstvenog stanja (ispitanici klasifikovani kao ASA I i ASA II), a u studiji nisu mogli da budu uključeni ispitanici kod kojih postoji sumnja na alergiju na antibiotike uopšte, a posebno na antibiotike koji su korišćeni u istraživanju, te maloletna lica, trudnice i dojilje. Zbog nepridržavanja datih uputstava u postoperativnom periodu ili neodazivanja na zakazane kontrolne preglede iz studije je isključeno 20 ispitanika. Istraživačke grupe formirane su nakon završenog istraživanja i otkrivanja odgovarajućeg šifarnika. Nakon završenog istraživanja, po otvaranju šifarnika, ustanovljeno je da je prvu studijsku grupu (**M**) činilo 52 ispitanika, kojima je u postoperativnom periodu ordiniran moksifloksacin. Drugu studijsku grupu (**C**) činilo je 53 ispitanika, kojima je u postoperativnom periodu ordiniran cefiksim. Treću, kontrolnu grupu (**P**) činilo je 52 ispitanika, kojima u postoperativnom periodu nije ordiniran antibiotik, već placebo tablete (koje su bile, izgledom, identične korišćenim antibioticima, ali su sadržavale samo indiferentne supstancije). Zavisno od preoperativno postojeće infekcije oko krune delimično izraslog umnjaka, tj. perikoronitisa, ispitanici sve tri formirane grupe, u svakoj od njih, svrstani su u dve podgrupe: **podgrupu a** (bez znakova perikoronitisa) i **podgrupu b** (sa prisutnim perikoronitisom). Na osnovu ovog kriterijuma, u grupi **M**, podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 13 ispitanika; u grupi **C**, podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 14 ispitanika; u kontrolnoj grupi (**P**), podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 13 ispitanika. Procena efekata primenjenih lekova vršenaje na osnovu postoperativnih tegoba ili komplikacija. Procena postoperativne analgezije vršena je pomoću vizuelno analogne skale (VAS) i verbalne skale rangiranja (VRS). Kod svakog ispitanika bio je registrovan momenat nastanka postoperativnog bola i njegov intenzitet, a registrovana je i potreba za dodatnim analgeticima. Postoperativni koeficijent edema dobijen je milimetarskim premeravanjem preoperativnog i postoperativnog odstojanja između pojedinih referentnih tačaka: spoljašnjeg ugla oka i ugla donje vilice; ugla usana i tragusa; vrha brade i tragusa. Procena stepena postoperativnog trizmusa vršena je merenjem razdaljine između mezijalno-incizalnih uglova gornjih i donjih centralnih sekutića pri maksimalno otvorenim ustima. U postoperativnom periodu registrovana je i pojava alveolitisa, kao i znaci postoperativne infekcije. Statistička analiza dobijenih podataka izvršena je primenom parametarskih (ANOVA i ANOVA ponovljenih merenja) i neparametarskih testova (*Kruskal-Wallis test*, *Friedman test*, *Wilcoxon Signed Ranks test*, *McNemar test* i *Pearson  $\chi^2$  test*).

**Rezultati.** Opisana prospektivna, dvostruko-slepa klinička studija, kao i izvršeno mikro-biološko istraživanje, pružili su sledeće rezultate: (1) kod ispitanika kod kojih su profilaktički primenjivani moksifloksacin ili cefiksim, utvrđena je statistički značajno manja učestalost, kao i manji intenzitet i kraće trajanje postoperativnih tegoba (bol, edem i trizmus) u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo; (2) ispitanici kod kojih je profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primenjivan moksifloksacin, imali su statistički značajno manju učestalost alveolitisa u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen cefiksim, kao i u odnosu na ispitanike kod

kojih je primenjen placebo; (3) ispitanici kod kojih su profilaktički primenjivani moksifloksacin ili cefiksim, imali su statistički značajno manju učestalost postoperativne infekcije u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo, pogotovu ako je inflamacija bila i preoperativno prisutna oko krune umnjaka. Pri tom, kod ispitanika koji su primili moksifloksacin, postoperativna infekcija nije zabeležena ni u jednom slučaju; (4) mikroorganizmi izolovani iz brisa perikoronarnog prostora kod ispitanika sa perikoronitisom ili iz brisa operativne rane u slučaju pojave postoperativne infekcije, na osnovu antibiograma, bili su osetljivi na moksifloksacin i na cefiksim, što ukazuje na efikasnost ovih antibiotika na prozrokovaoce oralnih infekcija, dok je zapažen povećan procenat rezistencije mikroorganizama na standardno primenjivane antibiotike, pogotovu na penicilin i njegove derivate.

**Zaključak.** Na osnovu svih rezultata istraživanja, zaključeno je da su potvrđene hipoteze o efikasnosti moksifloksacina i cefiksima u profilaksi postoperativne infekcije nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka i da su mikroorganizmi oralne flore, generalno, senzitivni na pomenute antibiotike. Međutim, hipoteze da moksifloksacin i cefiksim neće ispoljiti efekat na profilaksu inflamacijskih postoperativnih tegoba (bol, edem i trizmus), kao i alveolitisa, nisu potvrđene i mogu se odbaciti. Iz svih navedenih rezultata, može se zaključiti da je profilaktička primena moksifloksacina ili cefiksima u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka svrsishodna u smislu ublažavanja i suzbijanja postoperativnih inflamacijskih tegoba i komplikacija.

Datum prihvatanja teme od strane Senata:  DP	10. 9. 2020.
Datum odbrane:  DO	
Članovi komisije:  (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status)  KO	<b>predsednik:</b> <b>član:</b> <b>član:</b> <b>član:</b> <b>član:</b>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**

**FACULTY OF MEDICINE**

**KEY WORD DOCUMENTACION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	Branimir Stošić
Mentor: MN	Ivan Šarčev, DMD, Ph.D, Associate Professor, University of Novi Sad
Title: TI	Efficacy of the application of moxifloxacin and cefixime in reduction inflammatory sequaelae after mandibular third molar surgery
Language of text: LT	Serbian/Latin
Language of abstract: LA	eng. / srp.

Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, AP Vojvodina
Publication year: PY	2021.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	9 chapters, 152 pages, 2 figures, 10 graphics, 192 references, 6 attachments
Scientific field SF	Medical Science
Scientific discipline SD	Dentistry, Oral surgery
Subject, Key words SKW	Surgery, Oral; Tooth, Impacted; Molar, Third; Tooth Extraction; Antibiotic Prophylaxis; Postoperative Complications; Moxifloxacin; Cefixime; Drug Resistance, Bacterial; Microbial Sensitivity Tests
UC	616.314.8-089:615.281
Holding data: HD	
Note: N	
Abstract: AB	



Surgical removal of impacted mandibular wisdom teeth is a frequent intervention, usually accompanied by unpleasant sequelae (pain, oedema and trismus) in the postoperative period, sometimes even with possibly serious complications (dry socket and postoperative infection). It is therefore advisable to use various medications and procedures to prevent or alleviate the occurrence of these sequelae and complications. Accordingly, there is a debate in the literature on the expedience of prophylactic use of antibiotics. It is interesting that numerous articles recommending prophylactic antibiotic use to patients undergoing the impacted mandibular third molar surgery may be found, as well as those providing arguments for the disagreement with such an approach, considering that its benefits do not outweigh the risks of adverse side effects, especially due to growing resistance of microorganisms towards antibiotics, which is a possible serious threat to global health. Concerning the prophylactic use of antibiotics for this indication, consensus has not yet been reached, and neither of the views has been verified by convincing scientific evidence.

**Aim.** Having the aforementioned dilemma in mind, the main goal of the study was to determine the validity of prophylactic use of antibiotics as to alleviate customary sequelae and possible complications after surgical removal of impacted mandibular third molars and, at the same time, the effectiveness of newer antibiotics (moxifloxacin and cefixime) when used for this purpose. Moreover, microbiological investigations of sensitivity of the isolated microorganisms to antibiotics used in this research were performed, which could verify the clinically obtained results. With this in mind, two major contributions, based on scientifically verified results, could be expected from the research: (1) confirmation or refuting the validity of prophylactic antibiotic use to control sequelae or complications that could follow the impacted mandibular third molar surgery; and (2) confirmation of the efficacy of fluoroquinolones (moxifloxacin) and cephalosporins (cefixime) in controlling odontogenic infections.

**Materials and methods.** Clinical research was conducted at the Oral Surgery Department of the Dentistry Clinic of Vojvodina, adopting the double-blind prospective clinical study design, which included 177 subjects. Microbiological studies were performed at the Center for Microbiology of the Institute of Public Health of Vojvodina, on swab samples obtained from the surgical wounds of patients with postoperative infection or the exudate (pus) obtained from the peri-coronal space of patients with pericoronitis. The sensitivity of isolated microorganisms to moxifloxacin, cefixime and other antibiotics commonly used in oral surgery (penicillin and its derivatives, erythromycin, clindamycin and tetracycline) was tested microbiologically. Only subjects in good general health (subjects classified as ASA I and ASA II) were included in the study, while excluding those with suspected allergy to antibiotics in general, and in particular to the antibiotics used in the research, as well as under-age persons and pregnant and lactating women. Due to non-compliance with the instructions given for the postoperative period or failure to attend the scheduled check-

ups, 20 subjects were later on excluded from the study. Study groups were formed upon the study completion, once the treatment codebook was opened. Following the completion of the study, after opening the codebook, it was established that the first study group (**M**) consisted of 52 subjects, to whom moxifloxacin was administered in the postoperative period. The second study group (**C**) consisted of 53 subjects, to whom cefixime was administered in the postoperative period. The third, control group (**P**) consisted of 52 subjects who, instead of receiving an antibiotic in the postoperative period, were given placebo tablets (which were identical in appearance to the studied antibiotics, but contained only indifferent substances). Depending on the presence of preoperative infection around the crown of the partially erupted third molar, i.e. pericoronitis, subjects in all three groups were further separated into two subgroups: **subgroup a** (without signs of previous pericoronitis) and **subgroup b** (with pericoronitis present). Based on this criterion, in group **M**, subgroup **a** consisted of 39 participants, and subgroup **b** had 13 participants; in group **C**, subgroup **a** consisted of 39 participants, and subgroup **b** had 14 participants; and in the control group (**P**), subgroup **a** comprised of 39 participants and subgroup **b** of 13 participants. Evaluation of the effects of the applied medication was performed on the basis of postoperative sequelae or complications. Postoperative analgesia was assessed using a visual analogue scale (VAS) and a verbal rating scale (VRS). For each subject, the timing of postoperative pain emergence and its intensity was noted, and the need for additional analgesics was registered as well. The postoperative oedema coefficient was obtained by measuring the preoperative and postoperative distance between specific reference points in millimetres. The reference points were: the outer corner of the eye and the angle of the lower jaw; lipcorner and tragus; and chin tip and tragus. The degree of postoperative trismus was assessed by measuring the distance between mesial-incisal angles of the upper and lower central incisors at the maximum mouth opening ability. In the postoperative period, emergence of dry socket was registered, along with signs of postoperative infection as well. Statistical analysis of the obtained data was performed *via* parametric (ANOVA and repeated measures ANOVA) and nonparametric (*Kruskal-Wallis* test, *Friedman* test, *Wilcoxon Signed Ranks* test, *McNemar* test and *Pearson  $\chi^2$*  test) tests.

**Results.** The described prospective, double-blind clinical study, as well as the performed microbiological study, yielded the following results: (1) in subjects who were prophylactically administered moxifloxacin or cefixime, a lower incidence, as well as a lower intensity and shorter duration of postoperative sequelae (pain, oedema and trismus) was noticed, which was statistically significant in relation to subjects who received placebo; (2) subjects who prophylactically received moxifloxacin did not manifested dry socket at all, which statistically significantly differed from subjects who were administered cefixime or placebo; (3) subjects who prophylactically received moxifloxacin or cefixime did not have postoperative infection at all, unlike those who received placebo, especially if inflammation around the crown of the third molar was present preoperatively; (4) microorganisms isolated from swabs taken from

peri-coronal space in subjects with pericoronitis or from surgical wound in case of postoperative infection, based on bacterial sensitivity test, were sensitive to moxifloxacin and cefixime, indicating the efficacy of these antibiotics against bacteria causing oral infections; however, an increased rate of resistance of oral bacteria was noticed to commonly prescribed antibiotics, particularly to penicillin and its derivatives.

**Conclusion.** Based on all the study results, it was concluded that the hypotheses that moxifloxacin and cefixime effectively prevent infection after surgical removal of impacted mandibular third molars and that the microorganisms of the oral flora are generally sensitive to these antibiotics were confirmed and supported. However, the hypotheses that moxifloxacin and cefixime will not affect the prophylaxis of inflammatory postoperative sequelae (pain, oedema and trismus), as well as dry socket, were not confirmed by the findings and they were rejected. Based on all aforementioned results, it can be concluded that prophylactic use of moxifloxacin or cefixime in patients undergoing the impacted mandibular third molar surgery is appropriate for alleviating and suppressing postoperative inflammatory sequelae and complications.

Accepted on Senate on: AS	September 10 <sup>th</sup> , 2020
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<b>president:</b> <b>member:</b> <b>member:</b> <b>member:</b> <b>member:</b>

## *Izjava zahvalnosti*

*Pre svega želim najiskrenije da se zahvalim mentoru prof. dr Ivanu Šarčevu za profesionalnu i ljudsku pomoć kad god je to bilo potrebno, bez čijeg nesebičnog prenošenja znanja, stalne podrške, strpljivosti i poverenja ne bi bilo moguće izraditi doktorsku disertaciju.*

*Zahvaljujem se rukovodstvu Klinike za stomatologiju Vojvodine, a pogotovu kompletnom kolektivu Službe za oralnu hirurgiju sa operacionim blokom i stacionarom na nesebičnoj pomoći i timskom radu za vreme kliničkog istraživanja, kao i za podršku i savete tokom sveukupnog procesa izrade disertacije.*

*Posebno se zahvaljujem članovima komisije prof. dr Siniši Mirkoviću, prof. dr Srećku Selakoviću i prof. dr Aleksi Markoviću na velikoj podršci, dragocenim savetima i pomoći u finalnoj fazi oblikovanja rukopisa.*

*Takođe se zahvaljujem prof. dr Branislavu Bajkinu i prof. dr Karmen Stankov na korisnim savetima „utkanim” u svaki pasus rukopisa. Želim da se zahvalim prof. dr Damiru Lukaču koji je imao ključnu ulogu da, uopšte, upišem studijski program Klinička istraživanja, kao i prof. dr Vesni Milošević i doc. dr Deani Medić bez čije pomoći ne bih mogao da obavim mikrobiološke analize. Divnim damama i profesionalcima dr sc. Silviji Brkić, Nataši Moskalj i Dragani Rodić neizmerno se zahvaljujem, uz izvinjenje što sam često umeo da im „ukradem” i vreme odmora.*

*Zahvaljujem se kompaniji Phytonet a.d. Beograd na pomoći u izradi placebo-tableta korišćenih u sprovedenim ispitivanjima.*

*Zahvaljujem se svim kolegama sa Katedre za dentalnu medicinu na kolegijalnoj podršci i razumevanju. Konačno, najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici na bezrezervnoj podršci, razumevanju i ljubavi koju su mi stalno pružali, pogotovu „starijem bratu”, učitelju i uzoru prof. dr Ljubomiru Todoroviću koji me je vratio na siguran put.*

*Autor*

## SADRŽAJ

I UVOD .....	15
<b>1. POJAM IMPAKTIRANIH ZUBA</b> .....	16
1.1. Uzroci i učestalost impaktiranih donjih umnjaka .....	16
1.2. Klasifikacija impaktiranih donjih umnjaka .....	17
1.3. Dijagnostika impaktiranih donjih umnjaka .....	18
<b>2. TRETMAN IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA</b> .....	19
2.1. Postoperativne tegobe .....	21
2.2. Profilaktička primena antibiotika .....	31
II PROBLEM ISTRAŽIVANJA .....	42
III CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE .....	46
IV MATERIJAL I METODE .....	49
1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA .....	50
2. LABORATORIJSKA ISTRAŽIVANJA .....	57
3. STATISTIČKA ANALIZA .....	59
V REZULTATI .....	60
1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA .....	61
VI DISKUSIJA .....	97
6.1. Karakteristike istraživačkih grupa .....	100
6.2. Postoperativne tegobe .....	101
6.3. Postoperativna infekcija .....	108
6.4. Efekti profilaktičke primene antibiotika .....	109
6.5. Antibakterijski efekti moksifloksacina i cefiksima (nalazi antibiograma) .....	117

VII ZAKLJUČCI.....	121
VIII LITERATURA .....	124
IX PRILOZI .....	144
<b>Prilog 9.1. Informacija za ispitanika.....</b>	<b>145</b>
<b>Prilog 9.2. Pismeni pristanak informisanog ispitanika da se uključi u istraživanje.....</b>	<b>147</b>
<b>Prilog 9.3. Protokol praćenja postoperativnog bola (broj svakodnevno korišćenih tableta analgetika od završene hirurške intervencije do uklanjanja šavova).....</b>	<b>148</b>
<b>Prilog 9.4. Protokol praćenja postoperativnog bola, verbalna skala rangiranja (<i>Verbal Rating Scale- VRS</i>).....</b>	<b>149</b>
<b>Prilog 9.5. Protokol praćenja postoperativnog bola, vizuelno-analogna skala (<i>Visual Analogue Scale- VAS</i>) .....</b>	<b>150</b>
<b>Prilog 9.6. Karton ispitanika (učesnika u istraživanju) .....</b>	<b>151</b>

## **I UVOD**

Hirurško vađenje impaktiranog donjeg umnjaka predstavlja jednu od najčešćih oralnohirurških intervencija; pri tom, ova intervencija zahteva ne samo pažljivo preoperativno planiranje, već i kontinuirano postoperativno praćenje toka zarastanja [1]. Ovo tim pre što ovu intervenciju, po pravilu, prate brojne tegobe i neprijatnosti u postoperativnom periodu- gotovo po pravilu bol i otok, ali i ozbiljnije i neprijatnije, kao što su trizmus, alveolitis i postoperativna infekcija.

Klinička slika prisustva impaktiranih zuba može biti različita: od asimptomatske ili sasvim oskudne, do vrlo teške, praćene dramatičnim komplikacijama koje mogu ugroziti život pacijenta [2].

## **1. POJAM IMPAKTIRANIH ZUBA**

Nicanje zuba obezbeđuje normalnu funkciju žvakanja kod čoveka; ipak, ovaj proces može da naiđe na brojne prepreke, zbog kojih je onemogućeno pravilno smeštanje zuba u zubni niz.

Pod pojmom „impaktiran zub“ podrazumeva se zub koji je potpuno formiran unutar kosti, čije je nicanje na neki način onemogućeno, tako da se ne može naći nitina svom mestu, niti na bilo kom drugom mestu unutar ili izvan zubnog luka [2,3]. Impakciju, odnosno prestanak nicanja zuba i zauzimanja prirodnog položaja u vilici, prouzrokuje klinički ili radiografski uočljiva prepreka na putu njegovog nicanja, ili je zametak zuba ektopično postavljen.

Pojedini autori sve neiznikle zube, bez obzira na uzroke, nazivaju impaktiranim zubima. Impaktirani zub je uklješteni zub sa mehaničkom preprekom (smetnjom), koja mu onemogućuje nicanje. Impaktirani zubi mogu biti delimično iznikli (poluimpaktirani) ili su oni neiznikli, u potpunosti prekriveni koštanim i mekim tkivima.

### **1.1. Uzroci i učestalost impaktiranih donjih umnjaka**

Uzroci izostanka nicanja nekog stalnog zuba mogu biti lokalni i opšti [2,3]. Kad su u pitanju donji umnjaci, najčešći razlog za njegovu impakciju jeste nedostatak prostora za smeštanje zuba



u zubni niz, budući da su umnjaci zubi koji poslednji niču, u momentu kada su svi zubi već u zubnom nizu. Stoga, u slučaju da donja vilica nije dovoljno razvijena za smeštaj svih 16 zuba, postoji problem da se smeste zubi koji poslednji niču. Ostali uzroci mogu da budu nepovoljna angulacija umnjaka i njegov ektopični položaj [3].

Kada su u pitanju opšti uzroci, pored naslednih faktora, navode se i oboljenja preležana u detinjstvu, disfunkcije žlezda sa unutrašnjim lučenjem i neuhranjenost. Takođe, impaktirani zubi se javljaju i u sklopu pojedinih generalizovanih sindroma kao što su kleidokranijalna displazija, *Gorlin-Goltz*-ov sindrom i *Albers-Schonberg*-ov sindrom [4,5].

Ukupna učestalost impaktiranih zuba različito se procenjuje, ali bi se moglo prihvatiti gledište da iznosi oko 15% [6].

Pri tom, smatra se da su najčešće impaktirani zubi donji i gornji umnjaci. Podaci dve epidemiološke studije sprovedene u Finskoj ukazuju da se učestalost impakcije umnjaka kretala od 17% do 32%, s gotovo jednakom učestalošću u gornjoj i donjoj vilici [7,8]. Carter i Worthington [9], u nedavnoj meta-analizi, ukazuju da ne postoji konzistentna procena učestalosti impakcije umnjaka, jer se učestalost procenjuje u rasponu od 3% do 57%.

## **1.2.Klasifikacija impaktiranih donjih umnjaka**

Radi procene položaja impaktiranih zuba, planiranja hirurške intervencije i procene mogućih komplikacija, odavno se ukazala potreba da se oni, na neki način, klasifikuju prema položaju zuba u vilici i njegovom odnosu prema drugom molaru, donjoviličnoj grani i kanalu donje vilice. Poznato je više različitih klasifikacija koje su uzimale u obzir ove odnose, ali se danas, zbog jednostavnosti i prihvatljive celokupnosti, daleko najčešće koristi *Winter*-ova klasifikacija [10], predložena još u prvoj polovini prošlog veka. *Winter*-ova klasifikacija izvršena je prema angulaciji uzdužne osovine donjeg umnjaka u odnosu na uzdužnu osovinu drugog donjeg molara i služi da bi se odredio položaj impaktiranog umnjaka prema donjem drugom molaru. Prema ovoj klasifikaciji, impaktirani donji umnjak može biti u vertikalnom, horizontalnom, mezioanguliranom, distoanguliranom, bukalnom, lingvalnom, obrnutom (sa krunicom

usmerenom nadole) i atipičnom položaju. Najčešći položaj jeste mezioangulirani, jer je takav položaj klice umnjaka pre erupcije [10].

Donji umnjaci su zubi sa najčešćim varijacijama u broju i obliku korenova. Zbog toga, preoperativno, treba (radiografski) što preciznije odrediti broj i oblik korenova.

### **1.3.Dijagnostika impaktiranih donjih umnjaka**

Impaktirani donji umnjaci se dijagnostikuju na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i analize radiograma.

Iz anamneze se, obično, dobijaju podaci o postojanju bola koji iradira prema uhu, ždrelu, podu usta, a koji se pojačava prilikom zatvaranja usta, pogotovu prilikom potpunog sastavljanja vilica. Između ostalog, pacijenti se mogu žaliti na tegobe prilikom zatvaranja usta i gutanja, otvaranje usta može biti otežano, a u slučaju inflamacije mekog tkiva sa distalne strane drugog molara ili već postojeće infekcije oko krunice donjeg umnjaka u nicanju, može se javiti i povišena telesna temperatura, kao i zadah iz usta.

Pri kliničkom pregledu, inspekcijom se može uočiti/ustanoviti ispupčenje na vilici u projekciji krunice impaktiranog zuba, hipertrofija okolne gingive, ulceracije koje mogu pokazivati tendenciju širenja prema retromolarnoj i bukalnoj sluzokoži, odnosno znaci perikoronitisa. Takođe, mogu se javiti edem i crvenilo kože obraza, kao i drugi lokalni i opšti znaci dentogene infekcije [11]. Palpacijom se može konstatovati pojačana osetljivost gingive iznad projekcije impaktiranog zuba i uvećanje regionalnih limfnih čvorova.

Često, međutim, impaktirani donji umnjaci ne stvaraju nikakve tegobe, asimptomatski su, a bivaju uočeni slučajno, na radiogramu načinjenom iz drugih razloga [4]. Radiografskom dijagnostikom moguće je utvrditi položaj i angulaciju impaktiranog umnjaka, stepen izniklosti, njegov odnos prema susednom zubu i okolnim anatomskim strukturama (donjoviličnoj grani i donjoviličnom kanalu); interesantno je da se morfologija korena neizniklog umnjaka, često, ne može sa sigurnošću ustanoviti, a moguće su i zablude.



**Slika 1.1.** Ortopantomografski snimak atipičnog položaja donjeg umnjaka (izvorna slika iz kliničkog uzorka)

Kada se u sklopu kliničkog pregleda ciljano primenjuje radiografska dijagnostika, najčešće se koriste ortopantomografski snimci (Slika 1.1), kojima se pregledno mogu ustanoviti mnogi detalji vilice u celosti, kao i retroalveolarni snimci, koji ukazuju na detalje regije impaktiranog donjeg umnjaka. Ipak, precizna identifikacija odnosa impaktiranog zuba sa okolnim strukturama, sigurnije se može postići primenom kompjuterizovane tomografije uzanim snopom (*cone beam computed tomography*- CBCT, eng.) [12].

## **2. TRETMAN IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA**

Indikacije za vađenje umnjaka nisu uvek bile jedinstveno prihvaćene. Razlozi za vađenje neizniklih donjih umnjaka, u principu, mogu biti profilaktički ili terapijski [6,13].

Profilaktičko vađenje umnjaka, u momentu dok još ne pravi smetnje ili dok je još u stadijumu klice, i dalje predstavlja spornu temu u oralnohirurškoj struci. Stav pojedinih oralnih hirurga jeste da se vade svi umnjaci čim je evidentno da oni nisu u mogućnosti da normalno

izrastu [14], dok drugi imaju konzervativniji stav, smatrajući da preventivno vađenje asimptomatskih umnjaka izlaže pacijente nepotrebnom riziku, te da se indikuju za vađenje samo donji umnjaci za koje se, sa velikom verovatnoćom, može smatrati da će u skoroj budućnosti, najčešće bez upozorenja, moći da izazovu neku komplikaciju [15]. Profilaktičko vađenje umnjaka, najčešće se praktikuje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Evropi, a stopa ekstrahovanih umnjaka koji nemaju nikakvu simptomatologiju, niti kliničko opravdanje, iznosi od 18% do 50,7% [13].

Najčešće indikacije za terapijsko vađenje impaktiranih/poluimpaktiranih donjih umnjaka predstavljaju ponavljane epizode perikoronitisa (zapaljenja mekih tkiva oko krunice zuba koji otežano niče), potenciranje ili stvaranje ortodontskih nepravilnosti, postojanje patoloških tvorevina oko krune impaktiranog zuba, karijesne lezije, parodontalni defekti i/ili resorpcija korena susednog zuba. Za vađenje su indikovani i impaktirani donji umnjaci u liniji frakture vilice, kao i impaktirani donji umnjaci kod pacijenata kod kojih je indikovana sagitalna split-osteotomija [3].

U nekim slučajevima, vađenje impaktiranog donjeg umnjaka može i da se odloži, ili da se i potpuno odustane od tretmana kod osoba koje su u starijem životnom dobu, a kod kojih se, zbog položaja zuba u vilici ili dubine impakcije, ne očekuje da će zub praviti probleme [6,13-15].

Vađenje impaktiranog donjeg umnjaka predstavlja hiruršku intervenciju na koštanom delu donje vilice i okolnoj sluzokoži. Za analgeziju najčešće se primenjuje lokalna anestezija - sprovodna anestezija za *n. alveolaris inferior* i *n. lingualis* i terminalna anestezija za predeo koji inerviša *n. buccalis*. Operativni zahvat počinje mukoperiostalnom incizijom koja se, po pravilu, sastoji iz dva dela: horizontalnog, po vrhu alveolarnog grebena distalno od drugog molara (ako postoji) pa prema grani donje vilice, i relaksacionog reza koji seod prednjeg dela horizontalne incizije, koso unapred, spušta pod uglom od oko 45° u forniks. Po odizanju mukoperiostalnog režnja, pristupa se osteotomiji i otkrivanju krune i dela korena a, zavisno od morfologije zuba, nekad je potrebno i razdvajanje (separacija) krune od korenova ili korenova međusobno. Razdvajanjem krune zuba od korenova čuva se okolna kost, što je posebno indikovano kod bezubih vilica.

## 2.1. Postoperativne tegobe

Period nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka prate brojne funkcionalne smetnje i simptomi, rečju, tegobe, koje u znatnoj meri utiču na kvalitet života u postoperativnom periodu. Najčešće tegobe na koje se pacijenti žale nakon intervencije jesu: bol, smetnje pri žvakanju, otvaranju usta, govoru i gutanju, poremećaj sna, pojava edema, modrica, krvarenje, mučnina, zadah i nakupljanje hrane u operativnoj rani. Ove tegobe oralni hirurzi smatraju uobičajenom pojavom, a pacijenti ih doživljavaju različito, po pravilu dosta traumatično [16,17].

Suzbijanje tegoba posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka veoma je bitna faza rada u okviru samog postupka, iz dva razloga: to je jedna od najčešće izvođenih operacija u oralnoj hirurgiji, a brojne postoperativne tegobe inflamacijskog karaktera negativno utiču na kvalitet života u tom periodu.

Učestalost tegoba i komplikacija nakon hirurškog vađenja donjeg umnjaka kreće se u rasponu od 4,6% do 30,9% [18,19]. Jedna od većih prospektivnih studija, koja govori o intraoperativnim i postoperativnim tegobama i komplikacijama hirurškog vađenja umnjaka, sprovedena je u SAD [20]. Istraživanje je obuhvatilo 4004 ispitanika, a broj ekstrahovanih donjih i gornjih umnjaka iznosio je 8748. Stopa incidence ukupnih komplikacija (i intra- i postoperativnih) bila je 18,9%, pri čemu je neuporedivo više (16,3%) bilo postoperativnih tegoba i komplikacija. Najčešće postoperativne komplikacije bile su alveolitis (7,4%), anestezija i hipoestezija donje usne (1,6%) i trizmus (1,2%) [20]. Deset godina kasnije, u Brazilu je sprovedena slična klinička studija, ali sa neuporedivo manje ispitanika [21]. Naime, uzorak od 88 ispitanika pokazao je stopu tegoba i komplikacija od 10,4%, s tim što je incidenca tegoba i komplikacija bila znatno viša kod ispitanika ženskog pola (čak 74%), za razliku od ispitanika muškog pola, kod kojih je iznosila 20,6% [21].

Na nastanak ovih postoperativnih tegoba i komplikacija utiče nekoliko faktora različitog porekla. Pre svega, to su faktori u vezi sa pacijentom, zatim oni u vezi sa zubom koji se vadi i, konačno, faktori u vezi s hirurškim postupkom.

Faktori koji se odnose na pacijenta jesu starost, pol, telesna konstitucija, stanje oralne higijene, navika konzumiranja cigareta, upotreba oralnih kontraceptiva ili drugih medikamenata koji mogu da kompromituju zarastanje rane.

Posebnu pažnju treba posvetiti faktorima koji se odnose na zub koji se ekstrahuje i stanje okolnih tkiva. To se, pre svega, odnosi na morfologiju korena impaktiranog zuba [1,6], ali ina eventualno već postojeću inflamaciju (perikoronitis), zatim na tip i dubinu impakcije (koji bitno uslovljaju vreme trajanja intervencije), kao i odnos impaktiranog zuba prema susednim anatomskim strukturama (grani donje vilice i donjem alveolarnom nervu), kompaktnost okolne kosti i postojanje eventualnih patoloških promena uz impaktirani zub [16,22].

Faktori u vezi sa zahvatom jesu metod hirurškog postupka i pristupa impaktiranom zubu, način i tehnika zatvaranja rane i vreme trajanja intervencije.

### **2.1.1. Postoperativni bol**

Imajući u vidu da tokom hirurške intervencije dolazi do traume mekih tkiva i kosti, realno je da se posle intervencije javi bol. Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (*International Association for Study of Pain- IASP*, eng.) bol je definisala kao „neprijatno senzorno-emocionalno iskustvo, izazvano stvarnim ili mogućim oštećenjem tkiva”. Bol je vrlo subjektivno iskustvo, ne može se podeliti i pripada samo onom koji ga trpi. Različite osobe na slične bolne nadražaje reaguju različito [23,24].

Pojava bola u vezi je sa inflamacijskim odgovorom tkiva tokom kojeg se, iz vezikula nervnih završetaka, oslobađaju brojne supstance, odnosno neurotransmiteri, i to: supstanca P, histamin, bradikinin, kao i metaboliti kaskadnog ciklooksigenaznog puta konverzije arahidonske kiseline, dominantno neuromodulatori prostaglandini (PGE i PGF), koji ujedno predstavljaju najznačajnije medijatore inflamacije. Aktivacijom prostaglandina i kalikrein-kininskog sistema dolazi do senzibilizacije nervnih završetaka, tj. nociceptornih vlakana koji oslobađaju supstancu P, koja deluje na mastocyte i oslobađa iz njih histamin, što prouzrokuje bol, glavni i najneugodniji simptom inflamacijske reakcije [24]. Bol nakon vađenja impaktiranih donjih umnjaka toliko je

uobičajen da se baš ova intervencija najčešće koristi kao model za ispitivanje analgetičkih svojstava novih lekova ili postupaka [17,25].

Bol je, kao što je napred navedeno, posledica oslobađanja medijatora zapaljenja nakon hirurške traume, što je posebno manifestno posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. Pacijent bi, u svakom slučaju, morao da dobije uputstva koja se tiču mogućnosti pojave bola, kako u toku hirurške intervencije, tako i posle nje. Nakon hirurške intervencije uobičajeno je da se daju standardna uputstva, a što se bola tiče, pacijent treba da zna da je on uobičajena pojava i da se može kontrolisati upotrebom analgetika srednje-jakog dejstva. Postoperativni bol koji perzistira duže od drugog dana posle operacije suspektan je na alveolitis ili početak neke druge komplikacije, te zahteva posebnu opservaciju [16].

Od analgetika, postoperativno, najčešće se preporučuju nesteroidni antiinflamacijski lekovi (u daljem tekstu NSAIL). Analgetsko dejstvo NSAIL zasniva se, upravo, na inhibiciji enzima ciklooksigenaze, nakon čega dolazi do inhibicije biosinteze prostaglandina. Najčešće primenjivani i preporučeni analgetici, iz grupe NSAIL, posle hirurškog vađenja donjih umnjaka jesu: nimesulid i ibuprofen, a od analgetika srednje-jakog dejstva, najčešće se preporučuje acetaminofen (paracetamol). Opet, primenjuju se, ali veoma retko, i neki centralni (opiodni) analgetici, kao na primer tramadol ili metamizol. Hupp i sar. [16] prednost daju acetaminofenu, tj. paracetamolu u odnosu na ibuprofen. Naime, ibuprofen deluje na oba izoenzima, tj. izoforme ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), te ima uticaj i na sprečavanje agregacije trombocita i na produženo vreme krvarenja, ali to nije klinički značajno u dozama koje se, najčešće, primenjuju nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. Acetaminofen (paracetamol) inhibiše treću izoformu ciklooksigenaze (COX-3) i ima dobro analgetičko i antipiretičko, ali i blago antiinflamacijsko dejstvo. Uobičajene doze ibuprofena za suzbijanje blagog do umerenog bola jesu 400 mg do 800 mg, na 4-6 sati dnevno [26,27]. Preporučene doze acetaminofena (paracetamola) su od 325 mg do 500 mg u razmaku od 4 sata, a u zavisnosti od intenziteta i trajanja bola [26,27]. Prvu dozu analgetika treba uzeti pre prestanka delovanja lokalne anestezije, približno između 60 do 90 minuta nakon završetka operacije [16]. Već je dokazano da se analgezija može znatno produžiti, u periodu neposredno nakon operacije, ako je lokalna anestezija postignuta primenom nekog potentnog lokalnog anestetika sa dugotrajnim delovanjem.

Primeru radi, bupivakain indukuje anesteziju koja traje dvostruko duže nego kod primene lidokaina (2,5 do 3 puta duže delovanje) [25].

Reakcija na bol, između ostalog, zavisi i od osetljivosti senzornog sistema (praga osetljivosti na bol). Imajući u vidu da je reakcija na bol individualna karakteristika i podložna subjektivnoj proceni pojedinca, ne postoje univerzalni kriterijumi za procenu bola. Najčešće se koriste različiti upitnici i skale kao što su: numerička, vizuelno analogna skala (*Visual Analogue Scale*- VAS, eng.) i verbalna skala bola (*Verbal Rating Scale*- VRS, eng.) [24,28-31]. Pacijentova odluka da uzme analgetik, prema mišljenju pojedinih autora, bolja je procena za percepciju intenziteta bola od numeričkih skala [26,27]. Pored subjektivne procene, na intenzitet bola mogu uticati i drugi faktori: pol, starost, anksioznost, težina i dužina trajanja same intervencije [24,26,27].

Intenzitet bola, po pravilu, najjači je prvog dana nakon operacije i potom postepeno opada. Ovakav nalaz se najčešće pripisuje intenzivnoj produkciji medijatora bola i prestanku dejstva lokalne anestezije u tom periodu [16,25].

### **2.1.2. Postoperativni edem**

Postoperativni edem nastaje usled povrede mekih tkiva i kosti u toku hirurškog zahvata i odizanja mišićnih pripoja [30,31]. Kao posledica povrede krvnih i limfnih sudova, dolazi do transudacije tečnosti u intersticijski prostor. Ovaj proces kontrolisan je kapilarnim i osmotskim pritiskom, kao i održavanjem permeabilnosti kapilarnog zida. Kapilarni pritisak u tkivu jeste rezultat dejstva arterijskog, venskog i hidrostatskog pritiska. Pri lokalnim smetnjama u oticanju krvi venski pritisak raste, čime se otežava reapsorpcija tečnosti u krv. Istovremeno, otežana je i limfna drenaža, zbog čega se limfa akumulira u intersticijskom prostoru. Upravo ova venska i limfna staza, započete već pritiskom tkivnih ekartera tokom hirurške intervencije, predstavljaju osnovni mehanizam nastanka postoperativnog edema. Inflamacija, kao fiziološki odgovor organizma na traumu, povećava permeabilnost zida kapilara, što pogoduje daljem razvoju edema. Najzad, u tkivu oslobođena supstanca P uzrokuje lokalnu dilataciju kapilara, povećava protok i stvaranje edema [30,31].



Postoperativni edemi su, u najvećem broju slučajeva, diskretni i bezbolni. Trajanje postoperativnog edema zavisi od stepena lokalnog oštećenja tkiva i težine hirurške intervencije. Obično svoj maksimum dostiže u periodu od 12 do 48 sati posle hirurške procedure, a nakon trećeg ili četvrtog postoperativnog dana nastaje spontana regresija edema, koji u potpunosti nestaje između petog i sedmog postoperativnog dana [31]. Monaco i sar. [33] beleže da je veličina postoperativnog edema kod žena (12,7%) statistički značajno veća nego kod muškaraca (1,4%). Ukoliko edem postaje izraženiji nakon trećeg operativnog dana, potrebno je diferencirati ga od edema koji je posledica infekcije [11,16].

Merenje veličine edema u orofacijalnoj regiji nije jednostavno. U tu svrhu koriste se različite metode merenja. Magnetna rezonanca (*Magnetic Resonance Imaging*- MRI, eng.), koja stvara sliku u tri dimenzije, jeste najpouzdanija metoda merenja. Međutim, ona ima i svoje nedostatke, poput visoke cene, problema pregleda klaustrofobičnih pacijenata, potrebe za skupom opremom i utroška vremena za pregled. Stoga, MRI nema rutinsku primenu za merenje postoperativnog edema. Praktičnija, ekonomičnija i jednostavnija metoda za merenje edema na licu jeste premeravanje debljine obraza. To je neinvazivna metoda kojom se dobijaju numeričke vrednosti o promeni debljine mekih tkiva, odnosno veličini edema. Još jednostavnija i ekonomičnija metoda, koja se najčešće primenjuje u ove svrhe, jeste premeravanje odstojanja (razdaljine) između dve referentne tačke na licu, tako da se, za merenje veličine edema na licu posle hirurškog vađenja donjih umnjaka, meri odstojanje od spoljašnjeg ugla oka i ugla donje vilice, ili tragusa ušne školjke i ugla usana, odnosno od tragusa ušne školjke i vrha brade [30,32].

### **2.1.3. Postoperativni trizmus**

Trizmus koji se javlja nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, takođe, posledica je hirurške traume i, sledstveno, stvaranja zapaljenjskog infiltrata u mastikatornim mišićima, što prouzokuje njihov spazam [31]. Drugi mogući uzroci su: povreda donjoviličnog zgloba, direktna trauma unutrašnjeg pterigoidnog mišića penetracijom igle prilikom davanja anestezije i infekcija. Faktori koji mogu uticati na nastanak trizmusa posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka jesu: položaj umnjaka prema grani donje vilice, stepen impakcije

umnjaka, tj. položaj umnjaka u dubini kosti, trajanje intervencije i starost pacijenta [34,35]. Međutim, faktori koji direktno zavise od same intervencije jesu trajanje intervencije, primenjena hirurška tehnika i potreba za uklanjanjem kosti, tj. osteotomijom.

Razlikuju se tri stepena trizmusa:

- 1) pacijent može da otvori usta i pri tome oseća manji bol;
- 2) pacijent ograničeno otvara usta, a intenzitet bola je, pri tom, veoma jak; i
- 3) pacijent, od izuzetnog bola, uopšte nije u mogućnosti da otvori usta.

U pojedinim istraživanjima navodi se da trizmus nastaje već prvog dana nakon intervencije, kada i dostiže svoj maksimum [31,34,35]. Njegova, značajnija, regresija beleži se četvrtog i petog postoperativnog dana, a nakon petog ili šestog postoperativnog dana on se svodi na minimum [31].

#### **2.1.4. Alveolitis**

Alveolitis je jedna od najneprijatnijih postoperativnih komplikacija hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka jer je praćen izuzetno jakim bolom [36]. Suva alveola, alveolarni osteitis, fibrinolitički alveolitis, *alveolitis sicca dolorosa*, lokalizovani osteomijelitis, *dolor postextractionem*, samo su neki od termina koji se koriste u literaturi [37,38]. Crawford [38] je, još 1896. godine, prvi put upotrebio termin suva alveola (*dry socket*, eng.) za komplikaciju koja, i danas, predstavlja, možda, najveću nepoznanicu u stomatologiji.

Alveolitis je srazmerno česta komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka; ovde je tegoba, možda, prikladniji termin, jer je suština ovog stanja u poremećaju zarastanja rane nastale vađenjem zuba u njenoj prvoj i drugoj fazi [39,40]. Blum [40] je alveolitis opisao kao prisustvo „perzistentnog postoperativnog bola u, i oko mesta ekstrakcije, koji se po intenzitetu pojačava između prvog i trećeg dana nakon ekstrakcije, praćen delimično ili potpuno dezintegrisanim koagulumom unutar ekstrakcione alveole, sa halitozom ili bez toga”. Bowe i sar. [41] beleže da je učestalost alveolitisa oko 3% za obične ekstrakcije, a da može da iznosi i 30% posle hirurškog vađenja donjih umnjaka. Slične nalaze su izneli i drugi autori [42].

Etiopatogeneza alveolitisa ni do danas nije, u potpunosti, razjašnjena, a veruje se da je nastanak alveolitisa u bliskoj vezi sa hiruškom traumom i infekcijom. Među brojnim predisponirajućim faktorima za nastanak alveolitisa izdvajaju se teške ekstrakcije ili ekstrakcije praćene dugotrajnim radom rotirajućom mašinom i borerima, te grubom, neodmerenom manipulacijom instrumentima, pri čemu dolazi do traume i oštećenja koštanog i mekog tkiva. Navode se brojni predisponirajući faktori za nastanak alveolitisa posle vađenja zuba, između ostalog i pušenje cigareta, upotreba oralnih kontraceptiva, menstrualni ciklus, starosna doba i drugi [43]. Takođe, češće nastaje posle vađenja ganrenoznih i pulpitičnih, a gotovo nikad posle vađenja parodontopatičnih zuba. Polna predilekcija je, takođe, sporna, ali je zapaženo da se češće javlja u prelaznim godišnjim dobima, dominantno u proleće [43]. Taberner-Vallverdú i sar. [43], analizirajući randomizovane kliničke studije novijeg datuma, navode da je incidenca ovog poremećaja češća kod žena, ali taj predisponirajući faktor ne navode kao relevantan.

Pretragom, *The Medline database (Ovid version)*, Noroozi i sar. [42] su, u periodu od 1966. do 2007. godine, upotrebom ključne reči „dry socket”, pronašli ukupno 317 publikovanih naučnih radova koji govore o alveolitisu, a na osnovu procene prikazanih naučnih metoda i dokaza, u pregledni rad su uključena 62 publikovana rada. Većina autora tih radova prihvata stav da se alveolitis prvenstveno javlja zbog ishemije, koja dovodi do poremećaja lokalnog metabolizma alveole. Pretpostavlja se da je povećana lokalna fibrinolitička aktivnost glavni etiološki faktor u razvoju alveolitisa. Fibrinoliza je rezultat oslobađanja aktivatora plazminogena, što se može postići na dva načina: direktnim (fiziološkim) ili indirektnim (nefiziološkim) aktivatorima. Direktni aktivatori se oslobađaju nakon traume u ćelijama alveolarne kosti. Indirektne aktivatore izlučuju bakterije [44]. Aktivirani plazminogen se konvertuje u plazmin koji, kao proteolitički enzim, izaziva degradaciju oformljenog krvnog koaguluma i fibrina u alveoli, što rezultuje preranom razgradnjom koaguluma [42]. Intenzivan bol, koji dominira kliničkom slikom alveolitisa, može se objasniti sposobnošću plazmina da pretvara kininogen u kinin, koji je jedan od najjačih, poznatih, stimulatora bola (prisustvo kinina je dokazano u alveolama sa simptomima alveolitisa).

Nitzan [45] je, u mikrobnj flori koja je izolovana kod pacijenata sa alveolitisom, posebno izdvojio anaerobnu bakteriju *Treponema denticola*, navodeći da ona ima sklonost umnožavanja u

samom krvnom koagulumu postekstrakcione rane, izazivajući njegovu razgradnju bez pojave klasičnih lokalnih simptoma i opštih znakova infekcije. Pomenuta anaerobna bakterija jeste jedan od ranije poznatih parodontopatogena, posebno po ulozi u stvaranju fetora (zadaha iz usta) i poremećaja čula ukusa. Pored toga, *Treponema denticola* ima sposobnost podsticanja fibrinolitičke aktivnosti, slično plazminu (ostale oralne bakterije ne poseduju takve mehanizme delovanja). Stekao se utisak da će antibiotici koji su efikasni protivu anaeroba smanjiti učestalost alveolitisa posle vađenja zuba. Međutim, randomizovana klinička istraživanja nisu podržala ovakvo gledište; tačnije, nije pronađena uzročno-posledična veza prisustva mikroorganizama i nastanka alveolitisa [46]. Izgleda da kontaminacija postekstrakcione alveole, bez obzira da li je prethodno postojala infekcija ili nije, doprinosi razvoju alveolitisa. Štaviše, novije kliničke studije pokazuju da bakterije (određeni sojevi hemolitičkih streptokoka) mogu biti okidač za razvoj alveolitisa, indukujući hemijski poremećaj i prevremenu lizu formiranog koaguluma *in situ*, dok neki sojevi (viridans streptokoke) mogu u potpunosti sprečiti formiranje koaguluma [47,48].

Lečenje alveolitisa prvenstveno počiva na empiriji hirurga [49], jer zbog nepoznate etiologije oboljenja, nije moguće preduzeti kauzalno lečenje. *Cochrane* mreža je objavila pregled lokalnih postupaka za tretman alveolitisa i zaključila da ne postoje naučni dokazi koji podržavaju efikasnost bilo kog od predloženih postupaka (metoda) [49].

Cilj terapije alveolitisa jeste formiranje vitalnog, elastičnog i kompaktnog koaguluma, a vremenski period potreban da bi se ugrušak konsolidovao i da bi kost bila prekrivena mladim, granulacionim tkivom jeste, u proseku, od 7 do 10 dana. Naravno, imperativ terapije jeste da se smanji neprijatan bol. Preporučuje se uklanjanje raspadnutog koaguluma iz alveole, u lokalnoj anesteziji. Zatim se rana ispere mlakim fiziološkim rastvorom, a kiretom isprovocira krvarenje sa čitave koštane površine alveole i u alveolu se aplikuje neki medikament koji će suzbiti bol, najčešće na bazi eugenola, koje se resorbuje. Druga opcija jeste da se jodoform-traka natopi analgetikom i antiseptikom (hlor-fenol-kamfor, solutio *Chlumsky*, cink-oksidi-eugenol pasta) i plasira, bez pritiska, u alveolu. Bol se brzo smanjuje ili nestaje, ali se ponovo javlja kad se sredstvo, u koje je traka natopljena, ispere pljuvačkom. Zbog toga postupak obično treba ponoviti nakon 24 sata [17].

Neki autori preporučuju preoperativno ispiranje usta 0,12% ili 0,2% rastvorom hlorheksidin-diglukonata, što smanjuje učestalost alveolitisa [50].

Istaknuta su zapažanja da i profilaktička primena antibiotika može imati efekta na smanjenje učestalosti alveolitisa posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. U radovima koji su analizirali ovu ideju, prvenstveno su ordinirani amoksicilin (ili klindamicin u slučaju alergije na penicilin) u dozama od 500 mg ili 2 g [51]. Ostali antibiotici, čiji je efekat ispitan, bili su ceditoren pivoksil (oralni cefalosporin treće generacije) [52], tetraciklini [53] i metronidazol - topikalno [54]. Blum [40] je, u preglednom radu, ustanovio da, iako su amoksicilin, klindamicin i eritromicin pokazali povoljne rezultate u ranije sprovedenim randomizovanim, dvostruko-slepim kliničkim studijama, metronidazol je, u odnosu na pomenute sistemski primenjene antibiotike, pokazao znatno bolje rezultate. Blum [40], dalje, tvrdi da metronidazol ima užu spektar dejstva i primarno deluje na anaerobe, smanjujući time i mogućnost razvijanja bakterijske rezistencije, kao i to da se dovodi u vezu sa manje neželjenih dejstava nego amoksicilin, klindamicin i eritromicin. Ren i Malmstrom [55], u meta-analizi, zaključuju da postoji smanjenje učestalosti alveolitisa kada se, preoperativno, ordinira antibiotik, ali izražavaju sumnju u odnos koristi i rizika. Primera radi, da bi se prevenirala pojava alveolitisa kod jednog pacijenta, 12 pacijenata bi trebalo da uzima antibiotike, čime se stvara mogućnost za pojavu rezistencije i sporednih efekata dejstva antibiotika.

Najzad, i plazma bogata trombocitima (*Platelet-rich plasma*- PRP, eng.), takođe, može imati povoljan efekat u tretmanu alveolitisa. Pokazano je da PRP redukuje postoperativni bol, smanjuje postoperativni edem i smanjuje učestalost alveolitisa. Štaviše, PRP ubrzava zarastanje rane posle hirurškog vađenja umnjaka [56]. Međutim, tehnika primene PRP iziskuje dosta vremena, komplikovana je i ima loša mehanička svojstva, zbog čega se, ipak, rutinske koristi.

Fibrin bogat trombocitima (*Platelet-rich fibrin*- PRF, eng.) druga je generacija koncentrata trombocita. Priprema se pojednostavljenim, jeftinim postupkom i bez biohemijske obrade krvi. PRF se ispituje u cilju poboljšanja zarastanja operativne rane i minimiziranja postoperativnih inflamacijskih komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. Međutim, do danas, nema dokaza koji sumiraju efekat primene PRF na brže zarastanje tkiva, pogotovu koštanog, u sklopu pomenute intervencije. Buduća standardizovana randomizovana klinička

ispitivanja sprovodiće se, isključivo, za procenu uticaja PRF na prevenciju i tretman alveolitisa [56].

Od ostalih metoda, interesantno je zapažanje da i ispiranje mlakim fiziološkim rastvorom smanjuje incidencu alveolitisa [57].

### **2.1.5. Postoperativna infekcija**

U antibiotskoj eri, infekcija rane posle oralnohirurških intervencija srazmerno je retka komplikacija, ali ipak moguća. Čini se da se najčešće javlja posle vađenja impaktiranih donjih umnjaka u situacijama kada je preoperativno već postojala infekcija, periapikalno ili perikoronarno [6,17]. Dehiscencija šavova hirurške rane može nastati zbog infekcije, koja verovatno nastaje unošenjem patogenih mikroorganizama u toku same intervencije, ili dehiscencija nastaje naknadno, zbog nedostatka koštane podloge na ivicama rane ili su šavovi stavljeni pod tenzijom, što kompromituje ishranu reznja i stvara uslove za nekrozu [17].

Infekcija rane se karakteriše prisustvom lokalnih (znaci inflamacije- bol, edem, crvenilo, prisustvo gnoja) i opštih znakova infekcije (povišena telesna temperatura, ubrzana sedimentacija eritrocita, leukocitoza). Objektivno se uočava prisustvo granulacionog tkiva u alveoli, koje, na dodir, krvavi. Postoji bol različitog intenziteta. Terapija se sastoji u uspostavljanju drenaže, ukoliko postoji gnojni sadržaj (uklanjanjem 1-2 šava). Razume se, uz ove lokalne mere treba ordinirati i antibiotika [11].

Učestalost infekcije nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, prema različitim navodima, varira- kreće se u opsegu od 0,8% do 4,2% 1,5% do 5,8% [58-61]. Blondeau i sar. [62] navode opseg od 1,5% do 5,8% , a Al Asfur [63] od 0,8% do 10,3%. Brojna randomizovana, kontrolisana istraživanja bavila su se procenom efikasnosti različitih antibiotika u sprečavanju postoperativnih infekcija; ipak, nema jedinstvenog stava po pitanju vrste antibiotika koji bi se koristio, niti o režimu doziranja. Postavlja se i pitanje potrebe profilaktičkog ordiniranja antibiotika i da li takva primena može sprečiti nastanak postoperativne infekcije [64-66].

Salmeron-Escobar i de Velasco [66], raspravljajući o antibiotskoj profilaksi u oralnoj i maksilofacijalnoj hirurgiji uopšte, napravili su podelu hirurške rane prema stepenu rizika za razvoj „kontaminacijske” infekcije u četiri tipa i uz svaki tip naveli učestalost moguće postoperativne infekcije, te preporuku o antibiotskoj profilaksi ili terapiji. Naveli su četiri tipa rana: čistu ranu, čistu kontaminiranu ranu, kontaminiranu ranu i nečistu i inficiranu ranu, ukazujući da se stopa moguće postoperativne infekcije povećava počevši od 1,4% kod čistih rana, do 16,25% kod kontaminiranih rana i 25% kod nečistih inficiranih rana. U svakom slučaju, mogućnost razvoja postoperativne infekcije veća je u slučajevima inficiranih rana; zato se već u slučaju čistih kontaminiranih rana preporučuje profilaktička primena antibiotika, a u slučajevima nečistih i inficiranih rana, umesto antibiotske profilakse, ciljana antibiotska terapija. Isti autori podelili su i hirurške zahvate prema prisutnosti mikroorganizama u području u kome se izvodi intervencija. Impaktirani umnjaci, egzostoze, odontogeni tumori, neinflamirane ciste, preprotetički i preortodontski zahvati, zatvoreni prelomi i zahvati u još nekoliko indikacija svrstani su u grupu bez prisustva mikroorganizama, dok su u grupu s prisustvom mikroorganizama svrstani umnjaci s perikoronitisom, inflamirane ciste, zaostali korenovi, zubi s periapikalnom patologijom, kontuzije i otvoreni prelomi.

## **2.2. Profilaktička primena antibiotika**

Zbog srazmerno česte pojave svih napred navedenih tegoba i komplikacija nakon vađenja impaktiranih i poluimpaktiranih donjih umnjaka, u sklopu njihovog hirurškog vađenja, danas, veoma često se koriste antibiotici, kako profilaktički tako i terapijski [67,68]. Profilaktička primena usmerena je na sprečavanje postoperativne infekcije mikroorganizmima za koje je, empirijski, uočeno da je često izazivaju nakon hirurškog zahvata. Terapijska primena antibiotika, razume se postoperativno, odnosi se na lečenje infekcije, kao komplikacije hirurškog vađenja. Čini se svrsishodnim da se antibiotici ne koriste samo postoperativno, kada već nastane infekcija ili se stvori hematom. Međutim, moguće je da se profilaktička primena antibiotika i zloupotrebljava jer ne postoje naučni dokazi da je ona delotvorna u suzbijanju postoperativnih

inflamacijskih tegoba. Jedino nije sporno da je primena antibiotika ne samo opravdana već i indicovana u slučaju da se radi u inficiranom području, odnosno kada se poluimpaktirani umnjaci vade u stadijumu kada je prisutan akutni perikoronitis [69], kao i da je potrebno zaštititi pacijente od tranzitne bakterijemije ukoliko pripadaju grupi pacijenata sa lezijama endokarda. Inače, danas se sve više zastupa stav da antibiotike nije neophodno primeniti profilaktički, tim pre što već samo vađenje zuba doprinosi spontanij regresiji infekcije [70,71].

Usnu šupljinu čoveka kolonizuje veliki broj bakterija- preko 700 vrsta bakterija je već identifikovano [72,73], pri čemu čak 400 različitih vrsta predstavlja floru parodontalnog džepa. Streptokoke iz viridans grupe (*S. salivarius*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. bovis* i *S. anginosus*) predstavljaju najveći deo flore oko zuba, a pored njih, mogu se naći i mnoge druge (*Staphylococcus aureus*, *Pneumococcus*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus albus*, *Haemophilus influenzae*, *Meningococcus* i *Candida albicans*).

Dentogene infekcije obično sadrže mešovitu mikrobnu floru, ali anaerobi, često četvorostruko, premašuju uzorke drugih bakterija. U slučajevima dentogene infekcije nalazi se najmanje 10 vrsta aerobnih i anaerobnih patogenih bakterija, najčešće iz grupa *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces* i *Prevotella*, a posebnu pažnju zaslužuju *Staphylococcus aureus*, *β-hemolitički streptokok* i *pneumokok*, kao i *Haemophilus influenzae* [73]. Zbog toga antibiotsku profilaksu ili terapiju treba planirati ciljano, na bazi procene očekivane senzitivnosti na određeni antibiotik.

Lambrecht [74] spominje tri mogućnosti profilaktičke terapije: kratkotrajna profilaksa - počinje 2 do 4 sata pre zahvata i nastavlja se do 48 sati nakon zahvata, a indicovana je u slučajevima nekih pacijenata s ugroženim zdravljem, recimo obolelih sa nekontrolisanim dijabetesom; ultrakratka profilaksa- počinje 2 do 4 sata pre zahvata i nastavlja se do najduže 24 sata nakon zahvata, a indicovana je u slučajevima endokarditisa i, konačno, jednokratna profilaksa- ordinira se parenteralno neposredno pre zahvata, a indicovana je u slučajevima dentoalveolarne traume, a pogotovu složenih preloma donje vilice i ostalih koštanih struktura maksilofacijalne regije [74].

Bakterijska rezistencija postaje globalni javnozdravstveni izazov, a njen glavni uzrok jeste neracionalna primena antibiotika širom sveta [75]. Neadekvatno propisivanje ubrzava razvoj



bakterijske rezistencije na veliki broj antibiotika, što bi moglo da ima nesagledive posledice po zdravstvenu zaštitu širom sveta u budućnosti. Rezistencija na antibiotike jeste, trenutno, jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice, a rezultuje sve manje efikasnim lečenjem infekcija standardno primenjivanim antibioticima, porastom multirezistentnih sojeva bakterija, te povećanim stepenom morbiditeta i mortaliteta, što se reperkutuje na zdravstveni sistem u celini (potreba bolničkog lečenja, odsustvo s posla itd.) [76,77]. Izveštaj Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*, WHO, eng.) iz 2014. godine jasno kaže da se ne radi o fenomenu u siromašnim zemljama ili zemljama u razvoju- problem bakterijske rezistencije sada se zapaža u celom svetu [78].

U periodu između 1997. i 2009. godine beleži se naglo povećanje neracionalne primene antibiotika u Evropi, a u periodu od 2011. do 2015. godine beleži se suprotan trend [79]. Sa 7%-10% svih antibiotika koji se ordiniraju ambulantno, stomatologija je zauzimala vrlo visoko mesto na ovoj lestvici [80,81]. Sada postoje pokazatelji koji ukazuju na to da stopa propisivanja dostiže visok nivo u svim granama stomatologije [82].

Stiče se utisak da se antibiotici, u praksi, koriste mnogo češće nego što je to zaista potrebno, uprkos tome što to nije kompatibilno sa smernicama za njihovu primenu u stomatologiji [83]. Štaviše, antibiotici su često bili ordinirani za stanja poput ireverzibilnog pulpitisa [84], parodontopatije, akutnih bolnih stanja neutvrđene etiologije, posle hirurškog vađenja umnjaka [33] ili kao profilaktički tretman u sprečavanju periimplantitisa [85]. Postavlja se pitanje da li su antibiotici, uopšte, potrebni u većini ovih stanja. Mnoge studije su ukazale da stomatolozi širom sveta prepisuju antibiotike suprotno opštim smernicama za njihovu primenu [86-89].

Prvenstveni razlog za neopravdano ordiniranje antibiotika jeste strah stomatologa od mogućih komplikacija, što, u velikoj meri, utiče na gubitak poverenja pacijenata. I ne samo to! Razvitkom društvenih mreža, pacijenti su već „informisani” da su tegobe sastavni deo postoperativnog oporavka, pa nekad zahtevaju primenu antibiotika s ciljem da time preduprede moguću infekciju [90,91]. Štaviše, stomatolozi su skloni da sopstveno profesionalno iskustvo stave ispred smernica, pa često empirijski prepisuju antibiotike [91]. Primera radi, u Velsu je samo 19% recepata za antibiotike propisanih od strane lekara opšte stomatologije bilo kompatibilno sa smernicama [87]. Nekoliko studija govori u prilog potrebe uvođenja dodatnih mera,

tj. programa kontinuirane medicinske edukacije vezane za racionalnu upotrebu antibiotika, kako za polivalentne stomatologe, tako i za specijaliste svih grana stomatologije [83,86,89]. Löffler i sar. [90] ističu da u Nemačkoj, stomatolozi zauzimaju, visoko, četvrto mesto po apsolutnom broju izdatih recepata za antibiotike na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Interesantno, nemački stomatolozi, takođe, odstupaju od međunarodnih i nacionalnih preporuka, favorizujući klindamicin kao antibiotik izbora u prvoj terapijskoj liniji [90].

Nažalost, sklonost rutinskoj administraciji antibiotika zasigurno ne prati princip medicine zasnovane na dokazima primenjene u praksi, a pokazuje i regionalne razlike. Naime, Kohler i sar. [92] i Vlcek i sar. [93] iznose da će 18%-25% stomatologa u Švajcarskoj rutinski ordinirati antibiotike nakon hiruške ekstrakcije umnjaka, odnosno mnogo više njih neće profilaktički ordinirati antibiotike, u poređenju sa 60%-90% stomatologa u drugim zemljama, poput Indije i Španije [94,95].

Osim preterane upotrebe antibiotika i njihova neodgovarajuća upotreba, takođe, pogoduje stvaranju rezistentnih vrsta bakterija. Nepridržavanje uputstava lekara, podrazumeva nepoštovanje veličine doze, doznog režima i dužine uzimanja antibiotika. Ekins-Daukes i sar. [96] beleže da nedovoljna doza beta-laktamskih antibiotika povećava broj kolonizovanih bakterija u nosu i ždrelu u odnosu na decu koja uopšte nisu uzimala antibiotik ili su ga uzimala u odgovarajućoj, baktericidnoj, dozi. U napred navedenom slučaju gde pacijent zahteva od stomatologa da mu ordinira antibiotik [90,91], veća je verovatnoća da se takav pacijent neće pridržavati uputstava i da će prekinuti sa terapijom ili prorediti doziranje čim se javi prvo poboljšanje njegovog stanja. Ukoliko se izostavi jedna doza antibiotika tokom dana, bakterije su izložene antibiotiku ispod minimalne baktericidne koncentracije, što predstavlja pogodnu osnovu za stvaranje rezistentnih bakterijskih vrsta.

Dugi niz godina je profilaktička primena antibiotika bila „kamen temeljac” prevencije postoperativnih komplikacija kod pacijenata sa narušenim zdravljem koji su podvrgnuti invazivnim stomatološkim procedurama, prvenstveno pacijenata sa lezijama endokarda [97,98]. Međutim, u poslednje vreme, niz kliničkih smernica još više ograničava stanja koja zahtevaju antibiotsku profilaksu [99], mada je aktuelna i rasprava o tome da li promene dosadašnjih smernica o korišćenju antibiotika mogu dovesti do povećane incidence endokarditisa [100].

Diz Dios i sar. [101] su uporedili efekat profilaktičke primene amoksicilina, klindamicina i moksifloksacina u prevenciji bakterijemije nakon ekstrakcije zuba. Komparativna analiza razvoja bakterijemije nakon profilaktičke primene amoksicilina, klindamicina i moksifloksacina, na uzorku od 221 ispitanika, pokazala je da je prevalencija bakterija u krvnim uzorcima nakon završenih ekstrakcija u opštoj anesteziji, kod pacijenata sa posebnim potrebama starijih od 18 godina, merena 30 sekundi nakon zahvata, bila 96,2% u kontrolnoj grupi, 46,4%, u grupi koja je profilaktički dobila amoksicilin, 56,9% u grupi koja je primala moksifloksacin, a čak 85,1% u grupi koja je primila klindamicin. Slični su rezultati nađeni i 15 minuta i 1 sat nakon zahvata. Najčešće nađena bakterija u kontrolnoj grupi bio je streptokok iz soja viridans u 63,1% slučajeva. Na osnovu ovih rezultata, autori su zaključili da amoksicilin i dalje predstavlja antibiotik izbora za prevenciju bakterijskog endokarditisa kod pacijenata rizika koji nisu alergični na penicilin, a moksifloksacin predstavlja sigurnu profilaktičku alternativu beta-laktamskih antibiotika [101]. Međutim, beleži se porast bakterijske rezistencije, upravo, soja viridans streptokoka na peniciline i makrolide [102], dok mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline ne utiču na antibakterijsku aktivnost fluorohinolona, odnosno moksifloksacina [103].

Opravdanost profilaktičke upotrebe antibiotika u sklopu hirurškog vađenja donjih umnjaka predmet je brojnih debata, ali konsenzus nije postignut, tj. rutinska profilaktička primena antibiotika je i dalje kontroverzna [104-112]. Pojedini autori pokazali su da je rutinska primena antibiotika posle hirurškog vađenja umnjaka opravdana [104-107]; u praksi, zbog rizika od komplikacija (najviše postoperativne infekcije), veliki broj oralnih i maksilofacijalnih hirurga rutinski ordinira neki antibiotik postoperativno [87,113], iako je generalni stav da profilaktička primena antibiotika, nakon prethodno navedene hirurške intervencije, ne donosi korist, a povećava rizik od uzgrednih neželjenih efekata [108-112]. Dodatno, autori relevantnih preglednih radova prikazuju protokole sistemske antibiotske profilakse koji se najčešće koriste, a koji su najbolji za pacijente na osnovu procene težine hirurške intervencije. No, njihovo sprovođenje nije dosledno [115,116].

Halpern i Dodson [105] su u dvostruko slepoj randomizovanoj kliničkoj studiji ispitivali učestalost pojave inflamacijskih komplikacija, prvenstveno infekcije i alveolita, posle hirurškog

vađenja donjih umnjaka. Na uzorku od 118 ispitanika, po 59 ispitanika su, nasumce, bili raspoređeni u ispitivanu i kontrolnu grupu. Ispitivana grupa, pre početka intervencije, primala je intravenski penicilin ili klindamicin (u slučaju alergije na penicilin), a kontrolna grupa primala je placebo, u vidu infuzije fiziološkog rastvora. U ispitivanoj grupi koja je, profilaktički, primala antibiotike nije zabeležena niti jedna komplikacija. U kontrolnoj grupi, koja je primala placebo, kod 5 ispitanika dijagnostikovana je postoperativna infekcija (5,8%), koja je bila povezana sa prethodno postojećom inflamacijom na mestu intervencije. Autori zaključuju da, u slučaju hirurškog vađenja donjih umnjaka, intravenska profilaktička primena antibiotika suzbija učestalost pojave postoperativne infekcije. Do sličnih su zaključaka došli i López-Cedrún i sar. [106]. Oni su utvrđivali pojavu postoperativnih tegoba i komplikacija kod ispitanika koji su pre- ili postoperativno primali amoksicilin i poredili ih u odnosu na ispitanike koji su primali placebo u sklopu hirurške ekstrakcije donjih umnjaka. Sprovedeno je randomizovano, dvostruko slepo, placebo-kontrolisano kliničko istraživanje kod 123 ispitanika. Statistički značajne razlike su zabeležene u učestalosti bola, stepena trizmusa, disfagije, povišene telesne temperature i postoperativne infekcije, između grupa koje su primale amoksicilin, kao i u odnosu na grupu koja je primala placebo. Što se tiče edema, nisu zabeležene statistički značajne razlike između grupa. Amoksicilin, primenjivan pre- ili postoperativno, pokazao je veću efikasnost od placeba u suzbijanju postoperativnih tegoba [106].

Siddiqi i sar. [116] su 100 pacijenata podelili na dve grupe: prvoj su antibiotici ordinirani prilikom prve hirurške intervencije i vađenja jednog umnjaka, a zatim je ista grupa bila sama sebi kontrolna jer su kroz tri nedelje hirurški odstranjeni suprotni umnjaci uz primenu placebo kapsula; drugoj grupi, antibiotici su davani kroz dva dana prilikom prve hirurške intervencije, a zatim su za tri nedelje, prilikom druge hirurške intervencije, dobili placebo kapsule u istom vremenskom intervalu. Nije zabeležena statistički značajna razlika u učestalosti infekcije, bola, edema, trizmusa i povišene telesne temperature između obe grupe ispitanika. Autori su zaključili da rutinska profilaktička primena antibiotika nema uticaja na razvoj postoperativne infekcije i da je ne treba primenjivati kod hirurškog vađenja donjih umnjaka imunokompetentnim ispitanicima.

Stavovi u vezi profilaktičke primene antibiotika posle hirurškog vađenja umnjaka, dakle, suprotstavljeni su. Dok neki autori smatraju da upotreba antibiotika prevenira tj. značajno

redukuje pojavu infekcije nakon hirurške ekstrakcije umnjaka, drugi zaključuju da rutinska primena antibiotika, nakon pomenute hirurške intervencije, nije opravdana jer ne postoje naučni dokazi da je ona korisna, tj. korist od primene antibiotika ne prevazilazi mogućnost pojave uzgrednih, tj. neželjenih reakcija.

Samo jedno kliničko istraživanje odnosi se na profilaktičku primenu moksifloksacina posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. Limeres i sar. [117] su u dvostruko slepoj, randomizovanoj, prospektivnoj kliničkoj studiji poredili moksifloksacin i amoksicilin sa klavulanskom kiselinom. Uzorak od 100 ispitanika, koji su podvrgnuti ekstrakciji donjih umnjaka, podeljen je u dve grupe od po 50 ispitanika. Postoperativno, jedna ispitivana grupa primala je moksifloksacin (400 mg/24 h, tokom 5 dana, postoperativno); pozitivna kontrolna grupa primala je amoksicilin sa klavulanskom kiselinom (500+125 mg/8 h, tokom 5 dana, postoperativno). Ispitanici su praćeni od prvog do sedmog postoperativnog dana. Parametri koji su uzeti u razmatranje bili su: intenzitet i trajanje postoperativnog bola, broj korišćenih tableta analgetika, neželjeni efekti lekova, poteškoće u govoru i žvakanju, dužina trajanja dijetetskog režima i povratak na normalan režim ishrane, poteškoće u održavanju oralne higijene, astenija, vreme provedeno na bolovanju i povratak na posao. Rezultati istraživanja pokazali su da su ispitanici koji su primali moksifloksacin imali povremenu glavobolju, a ispitanici koji su primali amoksicilin sa klavulanskom kiselinom gastrointestinalne tegobe, tj. dijareju; veće poteškoće u žvakanju i održavanju oralne higijene primećene su u grupi koja je primala amoksicilin sa klavulanskom kiselinom u odnosu na grupu koja je primala moksifloksacin; u prva 4 postoperativna dana, procenat ispitanika koji su se oporavili i vratili na posao bio je statistički značajno veći u grupi ispitanika koja je primala moksifloksacin, u odnosu na grupu koja je primila amoksicilin sa klavulanskom kiselinom. U zaključku autori navode da moksifloksacin značajno skraćuje vreme postoperativnog oporavka ispitanika koji su bili podvrgnuti hirurškom vađenju donjih umnjaka, u smislu bržeg oporavka oralnih funkcija i znatno kraćeg trajanja odsustva sa posla. Zbog toga bi moksifloksacin mogao biti korisna alternativa posle hiruškog vađenja umnjaka, posebno ako su pacijenti alergični na beta-laktame (polusintetske peniciline), a njihova oralna flora je rezistentna na makrolide ili su netolerantni na bilo koji od ovih antibiotika [117].

Generalno, primena antibiotika može biti empirijska, ciljana i profilaktička [118]. Kako je flora usne šupljine uglavnom poznata, empirijska primena antibiotika će, u najvećem broju slučajeva dentogene infekcije, dati pozitivan rezultat. U slučajevima kad je uzročnik identifikovan i antibiogramom ustanovljena osetljivost, smatra se da treba ciljano odabrati antibiotik uskog spektra delovanja. Profilaktička primena bazira se na preoperativnoj sistemske primeni jedne doze antibiotika ili više doza antibiotika u trajanju od tri do pet dana u postoperativnom periodu, s ciljem da se spreči razvoj bakterijske infekcije.

Kada se u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka antibiotici primenjuju profilaktički ili terapijski, veoma je bitno pitanje i njihovog izbora. U tom pogledu, beta-laktamski antibiotici, odnosno polusintetski penicilini (sami ili sa klavulanskom kiselinom), nekad u kombinaciji sa metronidazolom, i dalje predstavljaju „zlatni standard” u stomatološkoj praksi uopšte, uključujući i hiruško vađenje impaktiranih donjih umnjaka [114,119]. U skladu sa najnovijim smernicama koje su pripremili stručni odbori, amoksicilin je i dalje antibiotik izbora za pacijente koji su u riziku od bakterijskog endokarditisa i koji moraju da se podvrgnu određenim stomatološkim procedurama; za pacijente alergične ili netolerantne na penicilin, antibiotik izbora je klindamicin. Efekat klindamicina na prevenciju bakterijemije nakon stomatoloških procedura ispitan je u vrlo malo studija, a rezultati tih studija ne potvrđuju njegovu superiornost u odnosu na druge antibiotike. Štaviše, beleži se povišena rezistencija kod streptokoka izolovanih iz krvotoka nakon ekstrakcije zuba, a ovaj podatak, svakako, ograničava njegovu upotrebu u profilaksi bakterijskog endokarditisa. Moksifloksacin pokazuje dobru *in vitro* aktivnost protiv odontogenih patogena. Nedavno je publikovano da su svi streptokoki izolovani od niza pacijenata sa jatrogenom bakterijemijom oralnog porekla pokazali nisku minimalnu inhibitornu koncentraciju (*Minimum inhibitory concentration- MIC*, eng.) prilikom primene moksifloksacina. Dalje, dokazana je njegova efikasnost *in vivo* za lečenje dentogenih apscesa submukoznog sloja, potvrđujući njegovu odličnu penetraciju u oralna tkiva [101].

Stoga, interesantno je pitanje mogućnosti primene drugih antibiotika, van „zlatnog standarda”, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. U tom cilju, danas se, sve češće, koriste fluorohinolonii cefalosporini.

### 2.2.1. Fluorohinoloni (Moksifloksacin)

Fluorohinoloni su grupa antibiotika širokog spektra dejstva (ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin i dr.). Baktericidni terapijski efekat fluorohinolona zasniva se na inhibiciji enzima topoizomeraze tip II (DNK giraze i topoizomeraze IV), čime se onemogućava transkripcija, replikacija i reparacija bakterijskih DNK [103,120]. Ovi antibiotici su efikasni i protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, a posebno je korisno što su efikasni protiv bakterija koje su rezistentne na peniciline, cefalosporine, makrolide i aminoglikozide. Zapaženo je da je fluorohinolone najbolje primenjivati kod infekcija izazvanih aerobnim i fakultativno anaerobnim Gram-negativnim bacilima i kokama [121,122]. Inače, utvrđeno je da dentogene infekcije najčešće i izaziva udružena aktivnost više različitih bakterija [123,124].

Moksifloksacin je, novi, unapređeni metoksi-fluorohinolon širokog spektra delovanja, koji deluje i na anaerobe. Deluje protiv *Eikenella*, *Bacteroides*, *Prevotella* i drugih sojeva bakterija koje produkuju  $\beta$ -laktamazu. Zbog toga je moksifloksacin idealan antibiotik za infekcije koje su izazvane bakterijama rezistentnim na peniciline [125]. Moksifloksacin je, takođe, pokazao vrlo dobro delovanje protiv *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, jedine oralne bakterije koja ima sposobnost produkcije egzotoksina i jedne od retkih koja može da izazove monomikrobnju infekciju, a uzrokuje parodontopatiju, generalizovani agresivni ili juvenilni oblik parodontopatije [125-127]. Više studija je pokazalo superiornost moksifloksacina u pogledu antibakterijske potentnosti, bezbednosti i podnošljivosti u odnosu na druge antibiotike [128,129].

Fluorohinoloni se vrlo dobro apsorbuju posle oralne primene, a poluvreme eliminacije im je različito - za moksifloksacin je poluvreme eliminacije 11,5 do 15,6 sati [130]. Moksifloksacin se, najčešće, primenjuje peroralno, u obliku film-tableta, u dozi od 400 mg, jednom dnevno [122]. Koncentriše se u fagocitima, metaboliše u jetri, a izlučuje urinom i fecesom. Neželjena dejstva su retka a, po pravilu, ako se i jave, nestaju sa prestankom primene leka [131].

Cachovan i sar. [132] su dokazali da moksifloksacin vrlo dobro penetrira u oralna tkiva, dostiže visoke koncentracije u kosti, a dobro se resorbuje nakon peroralne primene. Pokazano je da, i u *in vitro* i u kliničkom ispitivanju, moksifloksacin ispoljava poželjnu aktivnost protiv

oralnih Gram-negativnih i multirezistentnih Gram-pozitivnih bakterija, kako aerobnih, tako i anaerobnih. Moksifloksacin predstavlja alternativu i vrlo dobru opciju kada postoji indikacija za primenu antibiotika nakon hirurškog vađenja donjih umnjaka, naročito ukoliko su pacijenti alergični na peniciline, ako postoji rezistencija na makrolide, ili postoji nepodnošljivost na antibiotike tzv. „prve linije” [123,126].

### **2.2.2.Cefalosporini (Cefiksim)**

Cefalosporini pripadaju antibioticima koji remete sintezu ćelijskog zida bakterije. Naime, peptidoglikan jeste osnovna komponenta bakterijskog zida, a sličan je nerastegljivoj žičanoj torbi koja okružuje celu bakteriju. Antibiotici mogu blokirati sintezu peptidoglikana na nekoliko njenih stupnjeva. Cefalosporini, kao i drugi  $\beta$ -laktamski antibiotici, ireverzibilno inhibišu finalnu transpeptidaciju kojom nastaju unakrsne veze (mostovi), stvaranjem kovalentnih veza sa posebnim veznim mestima (receptorima), tj. proteinima, bakterijske ćelije [103,133,134]. Ova mesta karakteristična su po svom afinitetu prema penicilinu i nazivaju se penicilin vezujući proteini (*penicilin-binding proteins*- PBP, eng.). Oni imaju aktivnost transpeptidaze, karboksipeptidaze i endopeptidaze, blokirajući sintezu peptidoglikana ćelijskog zida bakterije. Finalni baktericidni događaj jeste inaktivacija inhibitora autolitičkih enzima u ćelijskom zidu bakterije, što dovodi do njene lize [103,133,134].

Za razliku od penicilina, antimikrobni spektar cefalosporina dodatno je proširen i na neke anerobe, ali i sojeve *Pseudomonas*, *Proteus* i *Staphylococcus aureus* koji su, inače, rezistentni na peniciline [134,135].

Među cefalosporinima, cefiksim je prvi polusintetski cefalosporin treće generacije koji je, u *in vitro* uslovima, pokazao baktericidnu aktivnost protiv širokog spektra Gram-pozitivnih i Gram-negativnih, kao i nekih anaerobnih bakterija [133-135]. Po strukturi je analog penicilinskom antibiotiku ampicilinu jer sadrži aminobenzilnu kiselinu na vrhu lanca. Otporan je na hidrolitičko delovanje većine  $\beta$ -laktamaza gram-negativnih bakterija, a deluje ina oko 90% enterobakterija (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*. i dr.). Naročito je delotvoran na



*Streptococcus pyogenes*, streptokoke grupe B, C i G, na penicilin osetljiv *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*. Cefiksim je u nizu kliničkih dvostruko slepih, randomizovanih, multicentričnih ispitivanja pokazao delotvornost i bezbednost za lečenje različitih bakterijskih infekcija [135].

Za razliku od ostalih cefalosporina treće generacije, primenjuje se peroralno, što je, svakako, prihvatljivije za pacijente [134]. Istovremeno uzimanje sa hranom nema uticaja na njegovu apsorpciju, za razliku od makrolida. Bezbedan je za primenu kod dece starije od 6 meseci i kod odraslih. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za oko 1 sat, a najviše vrednosti koncentracije u serumu dostiže u intervalu od 2 sata do 6 sati nakon primene. Poluvreme eliminacije je u odraslih zdravih osoba je oko 50-70 minuta. U organizmu se ne metaboliše, već se izlučuje nepromenjen, najvećim delom mokraćom (90%) i putem žuči. Neželjena dejstva su izuzetno retka i blaga [134-136].

Shodno tome, ono što poslednjih godina preovlađuje u današnjoj literaturi koja se bavi ovom problematikom jeste traganje za izborom novog antibiotika koji bi bio alternativa prvoj terapijskoj liniji, jer u relevantnoj literaturi sve više postoje razmimoilaženja u stavu oko adekvatne delotvornosti penicilina i njegovih derivata, ali i makrolida.

Uzimajući sve ovo u obzir, mi smo se okviru našeg istraživanja, pored moksifloksacina, odlučili za cefiksim. On spada u treću generaciju cefalosporina i njemu nismo našli podatke u literaturi da je primenjivan u sklopu ove indikacije. Pored toga, on na adekvatan način pokriva mešovitu floru usne duplje, a njegova primena je jednostavna.

## **II PROBLEM ISTRAŽIVANJA**

Otkriće i sinteza brojnih antibiotika predstavljaju jedno od najvećih medicinskih dostignuća 20. veka. Međutim danas, ni punih 100 godina posle njihovog otkrića, isključivo zbog zloupotreba i njihove neracionalne primene, srazmerno veliki broj mikroorganizama postao je rezistentan na antibiotsku terapiju, zbog čega se značajno povećava morbiditet, ali i letalitet od bolesti izazvanih patogenim mikroorganizmima. Otpornost na antibiotike, verovatno, najveća je trenutna pretnja globalnom zdravlju. Sve veći broj infekcija postaje sve teže ili gotovo nemoguće lečiti (one nemaju samo težu kliničku sliku, već zahtevaju duže i složenije lečenje, što povećava troškove lečenja i još više opterećuje veoma složeno pitanje finansiranja lečenja). Problem dodatno otežava i nedostatak otkrića novih antibiotika, kao i srazmerno slaba zainteresovanost farmaceutskih kompanija i naučno-istraživačkih institucija za razvoj i proizvodnju novih klasa antibakterijskih lekova. Stoga se stiče utisak da ulazimo u „post-antibiotsku eru”, u kojoj uobičajene infekcije postaju teško izlečive, pa i neizlečive, jer priroda je obdarila mikroorganizme sposobnošću da se uspešno adaptiraju i izbegnu atak lekova [137-139].

Stoga, postoji hitna potreba za iznalaženjem ne samo novih klasa antibiotika, već i za naučnim verifikovanjem novih pristupa terapiji, koji bi podrazumevali reviziju i modifikaciju postojećih stavova vezanih za primenu antibiotika [139].

Kada su u pitanju oralnohirurške intervencije, pogotovu hirurško vađenje impaktiranih donjih umnjaka, jedino je nesumnjivo da je primena antibiotika indikovana i opravdana u slučaju kada se već radi u inficiranom području, odnosno kada se poluimpaktirani donji umnjaci vade u stadijumu kada je prisutan akutni perikoronitis. Međutim, evidentna je česta pojava profilaktičke primene antibiotika u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, i u odsustvu postojeće infekcije, najčešće neposredno posle intervencije nekoliko dana, a nekada i sa jednom preoperativnom dozom. Ovakva praksa nije utemeljena na dokazima, čak ni empiriji, već samo utisku da će postoperativni tok proteći sa manje tegoba i komplikacija, a pogotovu bez pojave infekcije. Pri tom, ne postoje preporučeni, a pogotovu opšte-prihvaćeni protokoli o načinu primene antibiotika, kao ni o vrsti antibiotika koji bi se primenjivao u tom cilju.

U stručnoj i naučnoj literaturi mogu se naći brojni radovi u kojima se preporučuje profilaktička primena antibiotika prilikom hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka i obrazlažu razlozi za tu preporuku [104-107], kao i radovi kojima se obrazlaže neslaganje sa takvim pristupom [108-112]. Međutim, za bilo koji od ova dva suprotstavljena stava, u literaturi je teško naći verifikaciju zasnovanu na naučnim dokazima.

Imajući sve napred rečeno u vidu, postavljen je osnovni **problem istraživanja**- da se utvrdi opravdanost profilaktičke primene antibiotika u cilju ublažavanja osnovnih tegoba i komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka (postoperativnog bola i edema, trizmusa, alveolitisa i infekcije) i da se, istovremeno, ispita efikasnost novijih vrsta antibiotika primenjenih na taj način. Pri tom, izvršena su i laboratorijska (mikrobiološka) istraživanja senzitivnosti izolovanih mikroorganizama na antibiotike korišćene u istraživanju, koja bi mogla korisno da verifikuju klinički dobijene rezultate.

Korist istraživanja na srazmerno velikom kliničkom uzorku, bila bi evidentna bez obzira na rezultate koji se dobiju, jer se očekuje da će svaki rezultat moći da razreši postojeće kontroverze o potrebi profilaktičke primene antibiotika u navedenoj indikaciji. Naime, osnovna hipoteza o koristi od ovakve profilaktičke primene antibiotika, mogla bi da se, naučno verifikovanim dokazima, potvrdi ili opovrgne.

Dodatna ideja ovog istraživanja jeste primena antibiotika koji ne pripadaju tzv. „prvoj liniji” borbe protiv infekcija u orofacijalnom predelu, prvenstveno zbog srazmerno česte pojave alergije na peniciline, kao i zbog porasta rezistencije mikroorganizama i na antibiotike „prve linije” i na njihove „zamenike”. Imajući to u vidu, u istraživanju su korišćeni moksifloksacin, jedan od fluorohinolona novije generacije koji se koristi peroralno, i cefiksim, jedan od cefalosporina novije generacije, koji se takođe koristi peroralno. Oba antibiotika ispoljavaju poželjnu aktivnost protiv oralnih Gram-negativnih i multirezistentnih Gram-pozitivnih bakterija [128,129,134-136], kako aerobnih, tako i anaerobnih, a moksifloksacin, pri tom, dostiže i visoke koncentracije u kosti [132].

Imajući to u vidu, na osnovu naučno verifikovanih rezultata, mogu se očekivati dve velike koristi od planiranog istraživanja:

1. potvrda ili negiranje opravdanosti profilaktičke primene antibiotika radi suzbijanja bilo koje od tegoba ili komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka;
2. potvrda efikasnosti fluorohinolona (moksifloksacin) i cefalosporina (cefiksim) u suzbijanju tegoba ili komplikacija infekcije u orofacijalnom predelu.

Stoga će rezultati ove studije omogućiti predlaganje najprikladnijih smernica za primenu ovih antibiotika u svakodnevnoj praksi, pogotovu ako se ima u vidu porast alergijskih reakcija na antibiotike tzv. „prve linije” odbrane, kao i sve istaknutija rezistencija mikroorganizama na njih, ali i na njihove „zamenike”. Ako se statistički verifikuje naučna hipoteza o koristi antibiotske profilakse i kod ispitanika bez prethodnog zapaljenja tj. perikoronitisa, mogle bi se proširiti indikacije za profilaktičku primenu antibiotika u oralnoj hirurgiji.

Interesantno je da se u ovom istraživanju koriste nove generacije antibiotika koje će, možda, u budućnosti, predstavljati važnu alternativu „zlatnom standardu” (koji sve više gubi zlatni sjaj), tzv. prvoj liniji antibiotika, što je posebno značajno zbog činjenice daje sve češće zapažena rezistencija mikroorganizama na peniciline i makrolide, kao i alergija na penicilinske antibiotike. Budući da u lečenju infekcija izazvanih multirezistentnim sojevima mikroorganizama (što je čest slučaj kod infekcija u orofacijalnom predelu) treba favorizovati monoterapiju, a primena novih generacija antibiotika uprošćava dozni režim i smanjuje rizik od nepredvidivih interakcija.

### **III CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

U savremenoj naučnoj literaturi ne postoji jedinstven stav o svrsishodnosti profilaktičke primene antibiotika prilikom hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, tako da se postupci oralnih hirurga, u tom pogledu, zasnivaju isključivo na empiriji ili ličnim utiscima, bez opšte-prihvaćenih preporuka ni po pitanju načina eventualne primene antibiotika, niti njihovog izbora. Stoga, evidentna je potreba da se u kliničkim uslovima, primenom naučnog metoda istraživanja, utvrdi opravdanost profilaktičke primene antibiotika u cilju ublažavanja osnovnih tegoba i komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka i da se, istovremeno, ispita efikasnost novijih vrsta antibiotika primenjenih na taj način. Pri tom, laboratorijska istraživanja u mikrobiološkoj laboratoriji mogla bi korisno da verifikuju klinički dobijene rezultate.

Iz ovih razloga, osnovni ciljevi kliničkih i laboratorijskih istraživanja kod ispitanika kojima su hirurški izvađeni impaktirani donji umnjaci postavljeni su na osnovu odgovarajućih naučnih hipoteza koje bi bile potvrđene ili opovrgnute.

Na osnovu hipoteza da ispitanici kod kojih se profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primene antibiotici (moksifloksacin ili cefiksime) neće imati statistički značajno manje postoperativnih tegoba (bol, edem, trizmus ili alveolitis) od ispitanika kod kojih je primenjen placebo, a da je moguće da će kod njih biti samo manja učestalost postoperativnih infekcija, pogotovu ako je inflamacija bila i preoperativno prisutna oko krune umnjaka, postavljeni su sledeći ciljevi kliničkih i laboratorijskih istraživanja:

1. utvrditi mogući povoljan efekat moksifloksacina i cefiksime na učestalost, intenzitet i trajanje postoperativnih tegoba (bol, edem i trizmus) i uporediti taj efekat između ova dva antibiotika međusobno, kao i u odnosu na grupu koja je primila placebo;
2. utvrditi mogući povoljan efekat moksifloksacina i cefiksime na učestalost pojave alveolitisa i uporediti taj efekat između ova dva antibiotika međusobno, kao i u odnosu na grupu koja je primila placebo.
3. utvrditi mogući povoljan efekat moksifloksacina i cefiksime na suzbijanje učestalosti postoperativne infekcije i uporediti taj efekat između ova dva antibiotika međusobno, kao i u odnosu na grupu koja je primila placebo.

4. utvrditi, u slučaju preoperativno postojeće inflamacije oko krune (polu)impaktiranog donjeg umnjaka (perikoronitis) ili postoperativne infekcije kao komplikacije, uzimanjem brisa ili uzorka gnoja i, na osnovu antibiograma, osetljivost mikroorganizama na moksifloksacin i cefiksim, i uporediti sa osetljivošću drugih često korišćenih antibiotika (penicilina i njegovih derivata, metronidazola, klindamicina i tetraciklina).

Hipoteze na osnovu kojih su zamišljena i klinička i laboratorijska istraživanja i postavljeni ciljevi bile su:

1. ispitanici kod kojih se profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primene moksifloksacin ili cefiksim, neće imati statistički značajno manju učestalost, manji intenzitet i kraće trajanje postoperativnih tegoba (bol, edem i trizmus), niti međusobno, niti u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo;
2. ispitanici kod kojih se profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primene moksifloksacin ili cefiksim, neće imati statistički značajno manju učestalost alveolitisa, niti međusobno, niti u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo;
3. ispitanici kod kojih se profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primene moksifloksacin ili cefiksim, neće imati statistički značajno manju učestalost postoperativne infekcije bez obzira na to koji je antibiotik bio primenjen, ali će imati statistički značajno manju učestalost postoperativne infekcije u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo, pogotovu ako je inflamacija bila i preoperativno prisutna oko krune umnjaka;
4. u slučaju preoperativno postojeće inflamacije oko krune (polu)impaktiranog donjeg umnjaka (perikoronitis) ili u slučaju pojave postoperativne infekcije, bez obzira na antibiotik koji se bude primenjivao u lečenju, na osnovu antibiograma će se pokazati da su mikroorganizmi, izolovani iz brisa perikoroniranog prostora, brisa operativne rane ili uzoraka gnoja uzetih pre primenjenog lečenja, osetljivi su u većem procentu na moksifloksacin i cefiksim, u odnosu na druge često korišćene antibiotike (penicilin i njegove derivate, metronidazol, klindamicin i tetraciklin).



## **IV MATERIЈAL I METODE**

Kliničko istraživanje sprovedeno je u vremenskom periodu od 8 meseci (od juna 2019. do februara 2020. godine) u Službi oralne hirurgije sa operacionim blokom i stacionarom Klinike za stomatologiju Vojvodine u Novom Sadu, po dizajnu dvostruko-slepe prospektivne kliničke studije. Klinička studija obuhvatila je 177 ispitanika sa impaktiranim i poluimpaktiranim donjim umnjacima.

Mikrobiološka istraživanja, sprovedena su u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu. Ova istraživanja izvršena su na uzorcima brisa iz operativne rane, te punkcijom eksudata ili gnoja dobijenom iz perikoronarnog prostora pacijenata sa perikoronitisom ili postoperativnom infekcijom, pri čemu je antibiogramom utvrđivana senzitivnost izolovanih mikroorganizama (bez obzira na vrstu) na moksifloksacin, cefiksim i druge antibiotike koji se često koriste u oralnoj hirurgiji kao prva ili druga linija zaštite (penicilin, ampicilin, amoksisicilin, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, eitromicin, klindamicin i tetraciklin).

## **1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA**

U studiju su uključeni samo oni ispitanici koji su dobrog opšteg zdravstvenog stanja na osnovu ASA klasifikacije (ispitanici klasifikovani kao ASA I i ASA II) [140]. Kriterijumi da se ispitanici ne uključe u studiju bili su: ispitanici kojima se, u istom aktu pored ekstrakcije donjeg umnjaka vrši još neka oralnohirurška intervencija; ispitanici sa hroničnim sistemskim ili psihijatrijskim oboljenjima; ispitanici koji su koristili kortikosteroide u poslednja tri meseca; ispitanici koji imaju zapaljenjske procese u usnoj duplji i koji koriste sedative; ispitanici kod kojih postoji sumnja na alergiju na antibiotike uopšte, a posebno na antibiotike koji su korišćeni u istraživanju; maloletna lica, trudnice i dojilje; ispitanici koji nemaju sposobnost čitanja i razumevanja upitnika.

Ispitanici koji su bili uvršteni u studiju isključeni su ukoliko se nisu pridržavali datih uputstava u postoperativnom periodu ili se nisu odazivali na zakazane kontrolne preglede. Rezultati ispitivanih parametara ovih ispitanika nisu uzeti u statističko razmatranje.

U skladu sa poznatim etičkim principima i u skladu sa principima dobre kliničke prakse, briga za dobrobit ispitanika maksimalno je ispoštovana, shodno poslednjoj reviziji Helsinške deklaracije i prihvaćenim principima koji važe za ispitivanja na ljudima. Nosilac zaštite ispitanika u ovom kliničkom ispitivanju bio je istraživač, koji je sarađivao sa Etičkim odborom Klinike za stomatologiju Vojvodine i Komisijom za etičnost kliničkih ispitivanja na ljudima- Etičkom komisijom Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. U istraživanju su u potpunosti ispoštovani osnovni etički principi: princip poštovanja ličnosti, njegovog dostojanstva i autonomije, poštovanje tajnosti svih podataka o ispitaniku, princip činjenja dobrog i princip pravednosti (nediskriminacije). Ovi principi su zadovoljeni na sledeći način:

1) učešćem samo onih ispitanika koji su dobrovoljno pristali da budu uvršteni u istraživanje nakon pružanja preciznih informacija. Dobrovoljni pismeni pristanak informisanog ispitanika podrazumevao je da je ispitanik dobio punu informaciju o istraživanju, a naglašeno mu je da ima pravo da samostalno odluči o učestvovanju, bez prinude i spoljnih uticaja, niti bilo kakvih štetnih posledica ukoliko odbije učešće;

2) zaštitom ispitanika od rizika narušavanja zdravlja - pri najmanjoj sumnji na alergiju (iako se to ne očekuje kada su u pitanju lekovi koji će biti korišćeni) bila bi obustavljena primena korišćenih tableta i, u slučaju potrebe, preduzeto adekvatno antialergijsko lečenje. Ukoliko se pojave znaci infekcije koja se pogoršava, bila bi započeta terapija antibioticima koji predstavljaju „zlatni standard” u lečenju dentogenih infekcija. Ukoliko se pojave gastrointestinalne tegobe, bio bi ordiniran neki od probiotika. U slučaju pojave bilo koje od pomenutih komplikacija u postoperativnom periodu, svi detalji vezani za njenu dijagnostiku i lečenje bili bi pedantno registrovani u individualnom kartonu ispitanika;

3) tajnošću sve dokumentacije o ispitaniku i njegovom učešću u ispitivanju.

Svi ispitanici uključeni u studiju podeljeni su u tri grupe od po najmanje 50 ispitanika u svakoj, zavisno od profilaktički korišćenih supstancija u film-tabletama koje su imale istovetan izgled. Ove grupe ispitanika formirane su nakon završenog istraživanja i otkrivanja odgovarajućeg šifarnika, u kome je za svakog pojedinog ispitanika zabeleženo iz koje su grupe film-tableta dobili supstancije da koriste u postoperativnom periodu.

Svi ispitanici, nakon detaljne informacije o istraživanju, potpisali su dobrovoljni pristanak za učešće u studiji. Prethodno je svim ovim ispitanicima, od strane specijaliste oralne hirurgije, indikovano hirurško vađenje donjeg umnjaka. Indikacije za operativno vađenje donjeg umnjaka postavljene su na osnovu kliničkog pregleda i analize ortopantomografskog snimka. U poseban protokol istraživanja unošeni su podaci o položaju impaktiranog i stepenu izniklosti. Za određivanje položaja zuba korišćena je *Winter*-ova klasifikacija.

Ispitanici dve studijske grupe (grupe M i C) koristili su jedan od antibiotika (moksifloksacin ili cefiksim), a ispitanici kontrolne grupe (P) koristili su placebo u obliku film-tableta koje su bile, po izgledu, identične korišćenim antibioticima. U istraživanju su se, kao predstavnici antibiotika, koristili fluorohinolon moksifloksacin (Elfonis®, film-tablete 400 mg, Hemofarm, Srbija) i cefalosporin cefiksim (Pancef®, film-tablete 400 mg, Alkaloid, Severna Makedonija). Oba leka su registrovana od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (u daljem tekstu ALIMS)- broj rešenja za lek Elfonis®, film-tablete, 10x400 mg, 515-01-05330-13-001 od 10. 7. 2014; broj rešenja za lek Pancef®, film-tablete, 10x400 mg, 515-01-02915-14-001 od 22. 1. 2015.). Placebo tablete su sadržale indiferentne supstance, koje nemaju antimikrobno dejstvo (99% mikrokristalne celuloze, 0.5% silicijum-dioksida i 0.5% magnezijum stearata), a proizvedene su u pogonu firme Phytonet d.o.o. Beograd, Republika Srbija. Sve korišćene film-tablete ordinirane su prvih pet dana postoperativno, jednom dnevno. Budući da su sve korišćene film-tablete bile istovetnog izgleda (i antibiotici koji su korišćeni u istraživanju placebo-tablete), mogao je da bude izveden dizajn dvostruko slepe studije. Dakle, ni ispitanik, niti istraživač nisu znali da li je ispitaniku ordiniran neki od antibiotika ili placebo-tableta, jer su tablete bile označene oznakom koja je bila u oformljenom šifarniku i poznata samo jednoj osobi (glavnoj sestri koja je tako pomagala u istraživanju). Stoga su grupe ispitanika formirane tek nakon završenog istraživanja i otkrivanja odgovarajućeg šifarnika na osnovu kojeg su ispitanici dobijali odgovarajuće film-tablete da ih koriste u postoperativnom periodu. Čim je završeno istraživanje, formirane su obe studijske i kontrolna grupa ispitanika.

U toku istraživanja, samo se kod jednog ispitanika javila neželjena reakcija u vidu ospe, koja je, od strane ispitanika, prijavljena treći dan po uzimanju tableta, koje je odmah prekinuto. Ispitanik se javio izabranom lekaru, a zatim je upućen na dalju dijagnostiku u Klinički centar

Vojvodine u Novom Sadu. Pošto se, pak, javila ozbiljna neočekivana reakcija nakon uzimanja tableta, istraživač je postupio u skladu sa smernicama Dobre kliničke prakse u kliničkom ispitivanju („Sl. glasnik RS”, br. 108/2017). Zbog potrebe dalje dijagnostike i lečenja, šifarnik je za tog ispitanika otvoren, a pokazalo se da tom ispitaniku nije ordiniran niti jedan od antibiotika, već placebo tableta. Obavešten je Etički odbor Klinike za stomatologiju Vojvodine i Komisija za etičnost kliničkih ispitivanja na ljudima- Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Shodno Pravilniku o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove („Sl. glasnik RS”, br. 64/2011), nije bilo potrebe izvestiti Nacionalni centar za farmakovigilancu (NCF) ALIMIS, jer se nije radilo o tableti koja sadrži bilo koju aktivnu supstancu, tj. lek, već samo ranije navedene pomoćne, neutralne supstance, tj. ekscipijense.

Iz studije je, najčešće zbog nepridržavanja uputstava u postoperativnom toku i neodazivanja na kontrolne preglede, isključeno 20 ispitanika (uključujući i pomenutog ispitanika sa sumnjom na alergijsku reakciju).

Nakon završenog istraživanja, po otvaranju šifarnika, ustanovljeno je da je prvu, studijsku, **grupu (M)** činilo 52 ispitanika, kojima je u postoperativnom periodu ordiniran antibiotik moksifloksacin. Drugu, studijsku, **grupu (C)** činilo je 53 ispitanika, kojima je u postoperativnom periodu ordiniran antibiotik cefiksim. Treću, kontrolnu **grupu (P)** činilo je 52 ispitanika, kojima u postoperativnom periodu nije ordiniran antibiotik, već placebo tablete.

Zavisno od prethodno postojeće infekcije oko krune delimično izraslog (poluimpaktiranog) umnjaka, tj. perikoronitisa, ispitanici sve tri formirane grupe, u svakoj od njih, svrstani su u dve podgrupe: **podgrupa a** (bez znakova perikoronitisa) i **podgrupa b** (sa prisutnim perikoronitisom). Dakle, podgrupu **a** u prvoj grupi (**M**) činilo je 39 ispitanika, a podrgupu **b** 13 ispitanika; u grupi **C**, podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 14 ispitanika; u kontrolnoj grupi (**P**), podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 13 ispitanika (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1.** Raspored pacijenata u studijskim grupama (M i C) i kontrolnoj grupi (P)

Grupe i podgrupe ispitanika	<b>M</b>		<b>C</b>		<b>P</b>	
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
Broj ispitanika	39	13	39	14	39	13

Nakon formiranja grupa, prvo je izvršena procena njihove komparabilnosti u odnosu na procenu težine operacije i pojave postoperativnih komplikacija, pa potom statistička obrada dobijenih podataka o postoperativnim tegobama.

Ekstrakcija impaktiranog donjeg umnjaka predstavlja hiruršku intervenciju na koštanom delu donje vilice i okolnoj sluzokoži. Operativni zahvat kod ispitanika u ovom istraživanju vršen je mukoperiostalnom incizijom koja se sastojala iz dva dela: horizontalnog, po vrhu alveolarnog grebena distalno od drugog molara prema prednjoj ivici vilične grane i kosog unapred, relaksacionog, koji se od bukodistalne ivice drugog molara spuštao pod uglom od oko 45° u forniks. Nakon odizanja režnja, pristupalo se osteotomiji i otkrivanju krune i dela korena impaktiranog umnjaka a, zavisno od morfologije zuba, i razdvajanju krune od korenova ili korenova međusobno (separacija). Intervencije su vršene u lokalnoj anesteziji, uz primenu 2% lidokaina sa adrenalinom 1:80.000 u ukupnoj količini 4 ml (2 ml rastvora za injekciju sadrži 40 mg lidokain-hidrohlorida u obliku lidokain-hidrohlorid monohidrata i 0,025 mg adrenalina u obliku adrenalin-tartarata (ALIMS: Lidokain 2% - adrenalin®, 40 mg+0,025 mg, rastvor za injekciju, Galenika, Srbija). Za ušivanje rane korišćen je sintetski polifilamentni neresorptivni materijal za šav (black-silk 3-0). U slučaju impaktiranih zuba rana je primarno ušivana pojedinačnim šavovima, dok je u slučaju delimično izniklih zuba deo rane zarastao *per secundam*. Šavovi su uklanjani sedmog postoperativnog dana.

Ispitanicima su data postoperativna uputstva u vezi sa održavanjem oralne higijene, savetovano im je držanje hladnih obloga spolja i izbegavanje konzumiranja vruće hrane i napitaka. Takođe, ispitanicima je savetovano da nakon intervencije uzimaju analgetik koji sadrži 200 mg ibuprofena i 325 mg paracetamola (tablete Metafex®, Pharmaceutical Works Polpharma S.A. Poljska, a nosilac dozvole za Srbiju je Goodwill Pharma d.o.o.Subotica, broj rešenja ALIMS je 515-01-03742-15-001 od 26. 4. 2016.).

U protokol istraživanja unošeni su podaci koji se odnose na trajanje (od prve incizije do postavljanja poslednjeg šava) i tok intervencije (potreba separacije zuba i rad mašinom u kosti).

Ispitanici su kontrolisani prvog, drugog i sedmog dana nakon intervencije. U postoperativnom periodu praćene supostoperativne tegobe koje bi mogle ukazati na efekat primenjenih lekova na smanjenje bola, trizmusai alveolitisa, odnosno suzbijanje moguće postoperativne infekcije.

Procena efekata primenjenih lekova vršenaje na osnovu procene bola, edema, trizmusa i alveolitisa, kao i znakova postoperativne infekcije:

1. procena postoperativne analgezije vršena je pomoću vizuelno analogne skale (VAS) i verbalne skale rangiranja (VRS), što su ispitanici popunjavali tri puta na kontrolnim pregledima u postoperativnom periodu- nakon 24 sata, 48 sati i 7 dana (prilikom uklanjanja šavova), kao i samostalno, kod kuće, 3-6 postoperativnog dana. VAS predstavlja horizontalno nacrtanu duž od 100 mm, čiji početak na levoj strani označava stanje bez bola, a kraj na desnoj strani stanje najjaćeg bola koji se može zamisliti. Svi ispitanici su, postavljanjem crtice na skali, oznaćavali jaćinu bola koji su, odgovarajućeg danau postoperativnom periodu, osećali u njegovom najjaćem intezitetu. Intenzitet bola je bio odrećivan premeravanjem odstojanja oznaćenog mesta na skali od početka skale sa leve strane i izraćavan u milimetrima. VRS podrazumeva brojćanu procenu inteziteta bola na osnovu šest stepeni (od 1-6) - bez bola, jedva osetljiv bol, slab bol, bol srednje jaćine, jak bol i veoma jak, gotovo neizdrživ bol. Kod svakog ispitanika bio je registrovan momenat nastanka postoperativnog bola, njegov intenzitet u naznaćenim vremenima posmatranja a registrovana je i potreba za dodatnim analgeticima (ispitanici su u protokolu praćenja postoperativnog bola belećili i broj svakodnevno popijenih analgetika od završene hirurške intervencije do uklanjanja šavova);
2. procena postoperativnog edema vršena je izraćunavanjem postoperativnog koeficijenta edema (Ek) po modifikovanoj *Carrillo*-voj formuli [141]:

$$Ek = \frac{\text{postoperativno odstojanje} - \text{preoperativno odstojanje} \times 100}{\text{preoperativno odstojanje}}$$

Postoperativni koeficijent edema dobijen je milimetarskim premeravanjem preoperativnog i postoperativnog odstojanja između sledećih referentnih tačaka: spoljašnjeg ugla oka i ugla donje vilice; ugla usana i tragusa; vrha brade i tragusa. Premeravanje je rađeno fleksibilnim lenjirom neposredno pre intervencije (bazična vrednost referentna za procenu kasnijih vrednosti), 24 h, 48 h i 7 dana nakon hirurškog zahvata;

3. procena stepena postoperativnog trizmusa vršena je merenjem razdaljine između mezijalno-incizalnih uglova gornjih i donjih centralnih sekutića pri maksimalno otvorenim ustima, korišćenjem šestara. Ova vrednost izražavana je u milimetrima, a merenje je vršeno neposredno pre operacije, 24 h, 48 h i 7 dana posle hirurškog zahvata;
4. u postoperativnom periodu registrovana je i pojava alveolitisa- veoma jakog bola u rani, koji se karakterisao i specifičnim lokalnim izgledom operativne rane, bez prisustva gnoja. Ukoliko je bol perzistirao i nakon trećeg postoperativnog dana, posle ispiranja operativne rane fiziološkim rastvorom, u ranu je postavljan uložak analgetičke paste na bazi eugenola, jodoforma i butambema (Alvogyl®, Septodont, Francuska), a klinički tok je bio registrovan kontinuirano do sedmog postoperativnog dana;
5. znaci postoperativne infekcije registrovani su na osnovu prisustva klinički određenih lokalnih (znaci inflamacije) i opštih znakova infekcije (povišena telesna temperatura, ubrzana sedimentacija eritrocita, leukocitoza). Svi ovi nalazi su kontinuirano registrovani u zdravstveni karton ispitanika. Ukoliko nisu bili uočeni znaci regresije infekcije posle dva dana, tim ispitanicima je bio ordiniran antibiotik iz grupe polusintetskih penicilina sa klavulanskom kiselinom, što je registrovano kao negativni rezultat profilaktičke medikacije.



## 2. LABORATORIJSKA ISTRAŽIVANJA

U slučaju prisustva inflamacije u predelu mekih tkiva oko krune poluimpaktiranog umnjaka (perikoronitis), sa prisustvom eksudata ili gnoja, kao i u slučaju postoperativne infekcije (bez obzira na vreme kada se ona javila), kad god je bilo moguće, brisom je uziman uzorak iz operativne rane ili perikoronarnog prostora, a punktats eksudata ili gnoja slat je na mikrobiološku analizu. Osnovni cilj te analize bio je da se ustanovi osetljivost mikroorganizama ne samo na antibiotike koji su korišćeni u ovom istraživanju, već i na antibiotike koji, inače, predstavljaju „zlatni standard” u lečenju dentogenih infekcija, kao i na druge, često korišćene antibiotike u lečenju dentogenih infekcija (penicilin, ampicilin, amoksicilin, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, eritromicin, klindamicin i tetraciklin).

Analize su rađene standardnim bakteriološkim tehnikama (zasejavanje materijala na odgovarajućim hranljivim podlogama i njihovo inkubiranje na 35-37°C od 18-24 h) za izolaciju bakterija. Identifikacija bakterijskih vrsta vršena je klasičnim bakteriološkim metodama (morfološkim, kulturalnim i fiziološko-biohemijskim), kao i automatizovanim sistemom MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight*), Bruker, Nemačka.

Nakon identifikacije, ispitivanje osetljivosti izolovanih bakterijskih vrsta na antimikrobne lekove rađeno je standardnom disk-difuzionom metodom po Kirby-Bauer-u, na Mueller-Hinton agaru i krvnom Mueller-Hinton agaru (*HiMedia, India*), u zavisnosti koja je bakterijska vrsta bila u pitanju u skladu sa preporukama EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) standarda [142]. Za izvođenje antibiograma upotrebljavani su diskovi proizvođača Bio-Rad, Francuska.

Prema osetljivosti na antimikrobne lekove, bakterije su klasifikovane prema zoni inhibicije rasta u tri kategorije: osetljiv, standardni režim doziranja- S, osetljiv, povećana izloženost- I i rezistentan- R. Interpretacija rezultata se vrši na osnovu veličine zone inhibicije rasta koja se očitava prema EUCAST standardu (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) [142].

Ispitivanje osetljivosti izolovanih bakterijskih vrsta vršeno je na sledeće antibiotike: moksifloksacin (MXF), cefiksim (CXM), penicilin (PEN), ampicilin (AMP), amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom (AMC), eritromicin (ERY), klindamicin (CMN), tetraciklin (TET).



**Slika 4.1.** Antibiotogram disk-difuziona metoda - zone inhibicije rasta (izvorna slika iz laboratorijskog uzorka)

### 3. STATISTIČKA ANALIZA

Svi dobijeni podaci obrađeni su standardnim procedurama deskriptivne i analitičke statistike. Ispitano je postojanje statistički značajnih razlika u studijskim i u kontrolnoj grupi.

Obrada podataka i statistička analiza rađena je u SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) softverskom paketu i R 3.4.2 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Od deskriptivnih metoda korišćeni su apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, standardna greška, percentili). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Testovi razlike koji su primenjivani bili su parametarski (ANOVA i ANOVA ponovljenih merenja) i neparametarski (*Kruskal-Wallis* test, *Friedman* test, *Wilcoxon Signed Ranks* test, *McNemar* test i *Pearson  $\chi^2$*  test).

Izbor testa za testiranje razlika zavisio je od tipa podataka i raspodele. Parametarski testovi korišćeni su u situaciji gde je raspodela bila normalna, dok su neparametarski testovi bili korišćeni u situaciji gde raspodela nije bila normalna. Normalnost raspodele ispitivana je na osnovu deskriptivnih parametara, testova normalnosti raspodele (*Kolmogorov-Smirnov* i *Shapiro-Wilks* test) i grafičkim metodama (stubičasti i linijski grafikon). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Izabrani nivo značajnosti, odnosno verovatnoća greške prvog tipa, iznosila je 0,05.

## **V REZULTATI**

## 1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je planirano kao dvostruko-slepa studija u kojoj nije bilo poznato koji je ispitanik primio neki od antibiotika, a koji je primio placebo, nakon završenog istraživanja i otvaranja šifarnika, najpre su оформljene dve studijske grupe - **grupa M** (ispitanici kojima je bio ordiniran moksifloksacin) i **grupa C** (ispitanici kojima je bio ordiniran cefiksim), kao i **kontrolna grupa P** (ispitanici kojima je bio ordiniran placebo). Istraživanje je, u skladu sa opisanom metodom rada, završilo ukupno 157 ispitanika, tako što je prvu studijsku grupu, **grupu (M)**, činilo 52 ispitanika, drugu studijsku **grupu (C)** 53 ispitanika, a kontrolnu grupu (**P**) 52 ispitanika (Tabela 5.1).

**Tabela 5.1.** Broj ispitanika u istraživačkim grupama

Grupe	N	%
Grupa M	52	33.1
Grupa C	53	33.8
Grupa P	52	33.1
Ukupno	157	100.0

Kao što se vidi, već po broju ispitanika u svakoj grupi, distribucija ispitanika je bila ravnomerna i, po tom osnovu, grupe su bile u potpunosti komparabilne.

Slični rezultati su zapaženi i kada su grupe poređene u odnosu na pol ispitanika i položaj umnjaka (u odnosu na *Winter*-ovu klasifikaciju)- grupe ispitanika su bile komparabilne, odnosno nijedno od pomenutih obeležja- ni pol (Tabela 5.2) niti položaj umnjaka u vilici (Tabela 5.3)- nije moglo da utiče na krajnje rezultate efekata profilaktičke primene korišćenih antibiotika i placeba na pojavu postoperativnih tegoba posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka.

**Tabela 5.2.** Statistička komparacija studijskih i kontrolne grupe u odnosu na pol ispitanika

	<b>Grupa M</b> (moksifloksacin)	<b>Grupa P</b> (placebo)
<b>Grupa C</b> (cefiksim)	0.129 <sup>a</sup>	0.868 <sup>a</sup>
<b>Grupa P</b> (placebo)	0.094 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> -  $\chi^2$  test**Tabela 5.3.** Statistička komparacija studijskih i kontrolne grupe u odnosu na položaj impaktiranog umnjaka

	<b>Grupa M</b> (moksifloksacin)	<b>Grupa P</b> (placebo)
<b>Grupa C</b> (cefiksim)	0.034 <sup>a</sup>	0.825 <sup>a</sup>
<b>Grupa P</b> (placebo)	0.114 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> -  $\chi^2$  test

Grupe nisu bile idealno komparabilne jedino po pitanju obeležja „Starost ispitanika“ i „Trajanje hirurške intervencije“.

Kada je reč o starosti ispitanika u istraživačkim grupama, grupe C i P su bile međusobno komparabilne, ali je srednja vrednost starosti ispitanika u grupi M bila veća, što je posledica činjenice da je starost jedne ispitanice bila ekstremno veća (72 godine) od starosti svih ostalih 156 ispitanika (Tabela 5.4). Ovaj detalj, međutim, nije mogao da utiče na ukupnu komparabilnost istraživačkih grupa budući da starost ispitanika nije presudni faktor za profilaktičke efekte korišćenih supstancija.

**Tabela 5.4.** Statistička komparacija studijskih i kontrolne grupe u odnosu na starost ispitanika

	<b>Grupa M</b> (moksifloksacin)	<b>Grupa P</b> (placebo)
<b>Grupa C</b> (cefiksim)	0.005 <sup>a</sup>	0.669 <sup>a</sup>
<b>Grupa P</b> (placebo)	0.018 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> -  $\chi^2$  test

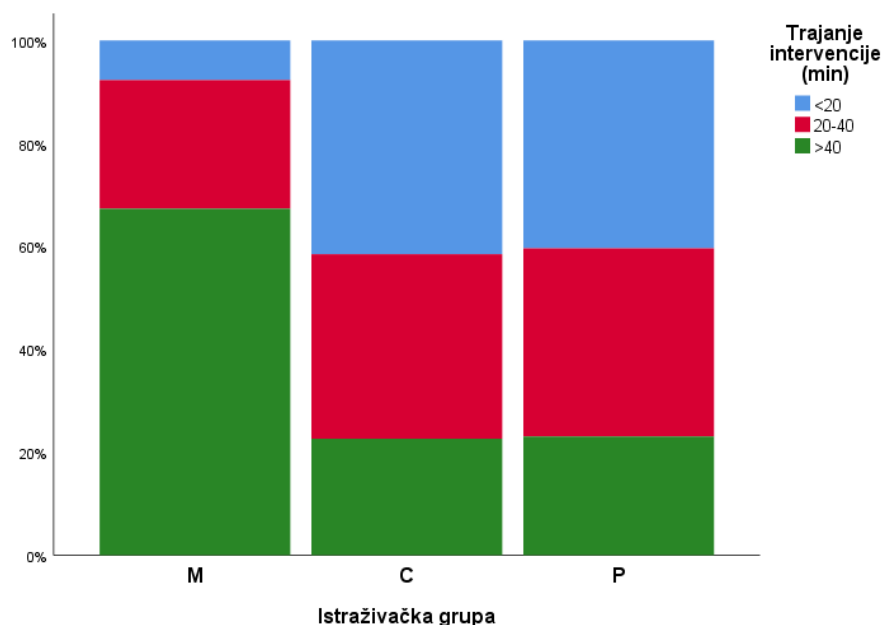
Kada je reč o kriterijumu trajanje hirurške intervencije istraživačke grupe nisu bile u potpunosti komparabilne jer je statistički više ispitanika iz studijske grupe M, u odnosu na ispitanike studijske grupe C i kontrolne grupe P, imalo hiruršku intervenciju koja je trajala preko 40 minuta. Analizirajući razliku između sve tri grupe zajedno, utvrđeno je da je razlika u pogledu trajanja intervencije statistički značajna (Tabela 5.5).

**Tabela 5.5.** Statistička komparacija studijskih i kontrolne grupe u odnosu na dužinu trajanja intervencije u minutima

	<b>Grupa M (moksifloksacin)</b>	<b>Grupa P (placebo)</b>
<b>Grupa C (cefiksim)</b>	<0.001 <sup>a,c</sup>	0.993 <sup>a</sup> / 0.919 <sup>c</sup>
<b>Grupa P (placebo)</b>	<0.001 <sup>a,c</sup>	

<sup>a</sup> -  $\chi^2$  test; <sup>c</sup> - Mantel-Haenszel trend  $\chi^2$  testa

U pogledu ovog kriterijuma (trajanje intervencije) pokazalo se da su ispitanicima studijske grupe M hirurške intervencije duže trajale nego ispitanicima druge dve istraživačke grupe (Slika 5.1), što je moglo da utiče na pojavu više različitih tegoba u postoperativnom periodu.



**Slika 5.1.** Komparacija istraživačkih grupa u odnosu na dužinu trajanja intervencije (u minutima)

## 1.1. Postoperativne tegobe

Suštinu kompletnog kliničkog istraživanja predstavljalo je istraživanje postoperativnih tegoba posle hirurškog vađenja impaktiranih i poluimpaktiranih donjih umnjaka. U tom pogledu, u prvih sedam postoperativnih dana kontinuirano je praćena pojava postoperativnog bola, dok je na kontrolnim pregledima (prvog, drugog i sedmog postoperativnog dana), praćena i pojava postoperativnog edema, postoperativnog trizmusa, alveolitisa u alveoli izvađenog umnjaka, kao i postoperativne infekcije u operisanom predelu, što je prikazano u narednim segmentima ovog poglavlja.

### 1.1.1. Postoperativni bol

Intenzitet postoperativnog bola procenjivan je na osnovu verbalne skale rangiranja (u daljem tekstu i tabelama VRS), vizuelno-analogne skale (u daljem tekstu i tabelama VAS) i broja uzetih analgetika. Intenzitet postoperativnog bola na osnovu VRS, na kontrolnim pregledima prvog, drugog i sedmog postoperativnog dana prikazan je u tabeli 5.6

**Tabela 5.6.** Intenzitet postoperativnog bola kod ispitanika na kontrolnim pregledima, procenjivan sa VRS

Grupa	Kontrolni pregled	Broj ispitanika	X ± SD
M (moksifloksacin)	1. postoperativni dan	52	1,4 ± 0,6
	2. postoperativni dan	52	1,1 ± 0,3
	7. postoperativni dan	52	1,0 ± 0,0
C (cefiksim)	1. postoperativni dan	53	4,8 ± 1,0
	2. postoperativni dan	53	4,1 ± 1,0
	7. postoperativni dan	53	1,5 ± 1,2
Kontrolna grupa P (placebo)	1. postoperativni dan	52	5,6 ± 0,9
	2. postoperativni dan	52	5,2 ± 1,0
	7. postoperativni dan	52	2,7 ± 1,7



Intenzitet postoperativnog bola prvog postoperativnog dana, u studijskoj grupi **M**, bio je, u proseku, jedva osetljiv; u studijskoj grupi **C** bol je bio, u proseku, jak; u kontrolnoj grupi **P** bol je u proseku bio jak do veoma jak.

Postojanje statistički značajnih razlika u intenzitetu postoperativnog bola između studijskih i kontrolne grupe, neposredno posle operacije (prvog i drugog dana), bila je vidljiva već na prvi pogled; ipak, primenom *Kruskal-Wallisov*-og neparametarskog testa (u daljem tekstu KW), precizno je utvrđena statistička značajnost razlika između istraživačkih grupa za sve navedene postoperativne dane (Tabela 5.7). Kao što se vidi, bol je bio statistički značajno slabiji i prvog i drugog dana u studijskoj grupi M, kako u odnosu na drugu studijsku grupu (C), tako i u odnosu na kontrolnu grupu (P). U istom periodu, bol je bio znatno slabiji i u studijskoj grupi C u odnosu na kontrolnu grupu. Sedmog postoperativnog dana, razlika u intenzitetu bola između studijskih grupa nije se mogla dokazati, ali je bol i dalje u obe studijske grupe bio slabiji nego u kontrolnoj grupi (Tabela 5.7).

**Tabela 5.7.** Statistička komparacija intenziteta bola, iskazanog VRS, na postoperativnim kontrolnim pregledima

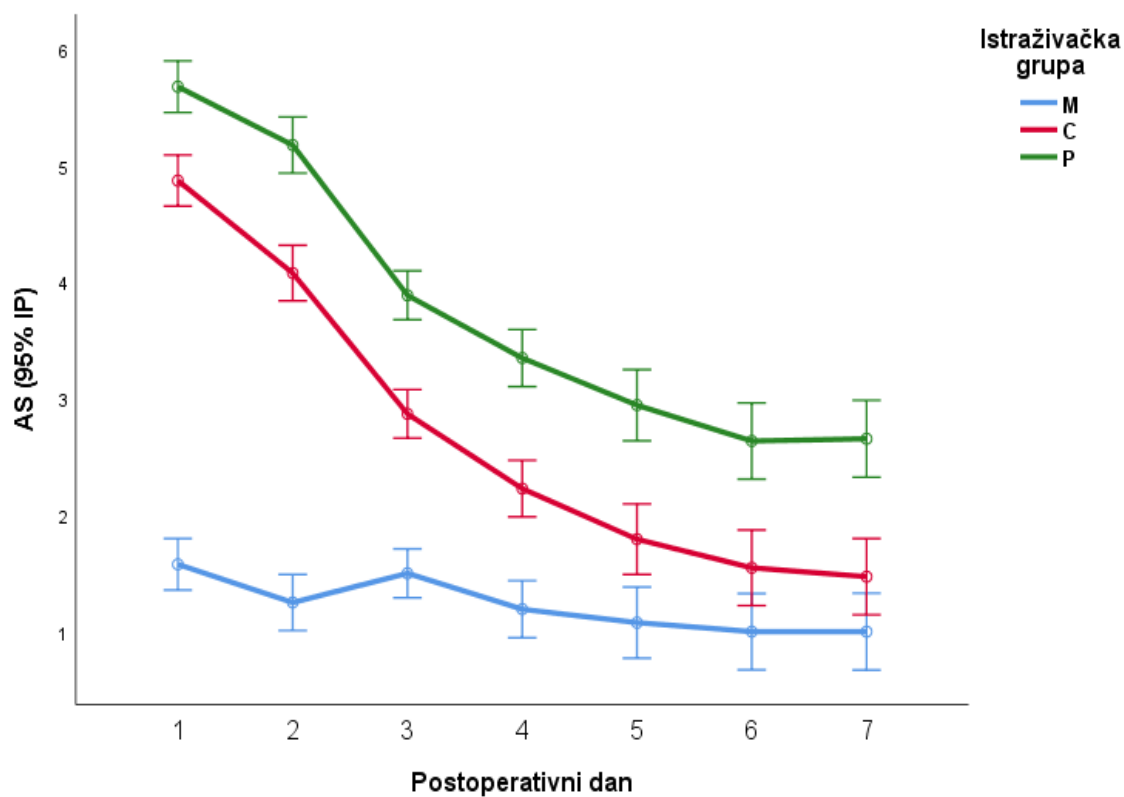
Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
1. postoperativni dan	<b>C</b>	<0,001	
	<b>P</b>	<0,001	0,006
2. postoperativni dan	<b>C</b>	<0,001	
	<b>P</b>	<0,001	0,001
7. postoperativni dan	<b>C</b>	0,070	
	<b>P</b>	<0,001	<0,001

Analizirajući promenu intenziteta bola u funkciji vremena, zapažena je značajna razlika između sva tri merenja na kontrolnim pregledima ( $\chi^2$  testom je ta razlika ukazala da je  $p < 0.001$  unutar svih istraživačkih grupa), što je prikazano u tabeli 5.8.

**Tabela 5.8.** Razlike intenziteta bola (registrovanog sa VRS) na kontrolnim pregledima u sve tri istraživačke grupe

Grupa	Kontrolni pregled	P vrednost
<b>M</b>	3. pregled - 2. pregled	0,590
	3. pregled - 1. pregled	0,003
	2. pregled- 1. pregled	0,014
<b>C</b>	3. pregled - 2. pregled	<0,001
	3. pregled - 1. pregled	<0,001
	2. pregled - 1. pregled	<0,001
<b>P</b>	3. pregled - 2. pregled	<0,001
	3. pregled - 1. pregled	<0,001
	2. pregled - 1. pregled	0,044

Kao što se iz tabele 5.8 može videti, upadljiva je razlika između poslednjeg i prvog postoperativnog dana u sve tri istraživačke grupe; pri tom, intenzitet bola u studijskoj grupi M nije se bitno menjao u postoperativnom periodu i bio je minimalan, dok je u drugoj studijskoj grupi, a pogotovu u kontrolnoj grupi, on bio upaljivo intenzivniji prvog i drugog postoperativnog dana. U sve tri grupe, na poslednjem kontrolnom pregledu, kada su uklanjani šavovi, bol više nije bio toliko izrazit ni u jednoj istraživačkoj grupi, ali je, u poređenju sa studijskim grupama, bio jače izražen u kontrolnoj grupi (Slika 5.2).



**Slika 5.2.** Grafički prikaz postoperativnog bola, iskazanog na VRSu toku prvih sedam postoperativnih dana

Intenzitet postoperativnog bola na osnovu VAS procenjivan je samo na kontrolnim pregledima prvog, drugog i sedmog postoperativnog dana, a rezultati procene prikazani su u tabeli 5.9.

**Tabela 5.9.** Intenzitet postoperativnog bola kod ispitanika na kontrolnim pregledima, procenjivan sa VAS

Grupa	Kontrolni pregled	Broj ispitanika	$\bar{X} \pm SD$
<b>M</b>	<b>1. postoperativni dan</b>	52	$0,9 \pm 1,1$
	<b>2. postoperativni dan</b>	52	$0,3 \pm 0,6$
	<b>7. postoperativni dan</b>	52	$0,0 \pm 0,0$
<b>C</b>	<b>1. postoperativni dan</b>	53	$7,6 \pm 1,9$
	<b>2. postoperativni dan</b>	53	$6,1 \pm 2,1$
	<b>7. postoperativni dan</b>	53	$0,9 \pm 2,4$
<b>Kontrolna grupa P</b>	<b>1. postoperativni dan</b>	52	$9,0 \pm 1,8$
	<b>2. postoperativni dan</b>	52	$8,3 \pm 2,1$
	<b>7. postoperativni dan</b>	52	$3,1 \pm 3,2$

Rezultati intenziteta postoperativnog bola prikazanog sa VAS, bili su suštinski isti sa rezultatima prikazanim sa VRS- opet je bol u studijskoj grupi **M**, bio jedva primetan, znatno je jači bio u studijskoj grupi **C**, a najjači u kontrolnoj grupi **P**.

Statistička značajnost razlika između istraživačkih grupa za sve navedene postoperative dane utvrđena je i primenom KW testa (Tabela 5.10), što je potvrdilo i nalaze procene sa VRS. I kada je primenjivana VAS, bol je prvog i drugog dana bio statistički značajno slabiji u studijskoj grupi **M**, kako u odnosu na drugu studijsku grupu (**C**), tako i u odnosu na kontrolnu grupu (**P**), a bol je bio najjači u kontrolnoj grupi. Slično rezultatim VRS, i rezultati VAS su potvrdili da sedmog postoperativnog dananije bilo razlike u intenzitetu bola između studijskih grupa, a bol je u obe studijske grupe bio slabiji nego u kontrolnoj grupi (Tabela 5.10).

**Tabela 5.10.** Statistička komparacija intenziteta bola, iskazanog VAS, na postoperativnim kontrolnim pregledima

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
1. postoperativni dan	C	<0,001	
	P	<0,001	0,008
2. postoperativni dan	C	<0,001	
	P	<0,001	0,001
7. postoperativni dan	C	0,005	
	P	<0,001	<0,001

Analiza promena intenziteta bola u funkciji vremena, procenjena sa VAS, pokazala je slične rezultate kao kada je bol procenjivan sa VRS (Tabela 5.11)- razlika je bila upadljiva kada bi se poredili poslednji i prvi postoperativni dan u svim istraživačkim grupama. Ipak, u studijskoj grupi M, intenzitet bola se najmanje menjao i bio je minimalan, dok je u studijskoj grupi C, a pogotovu u kontrolnoj grupi, bol bio upaljivo intenzivniji prvog i drugog postoperativnog dana.

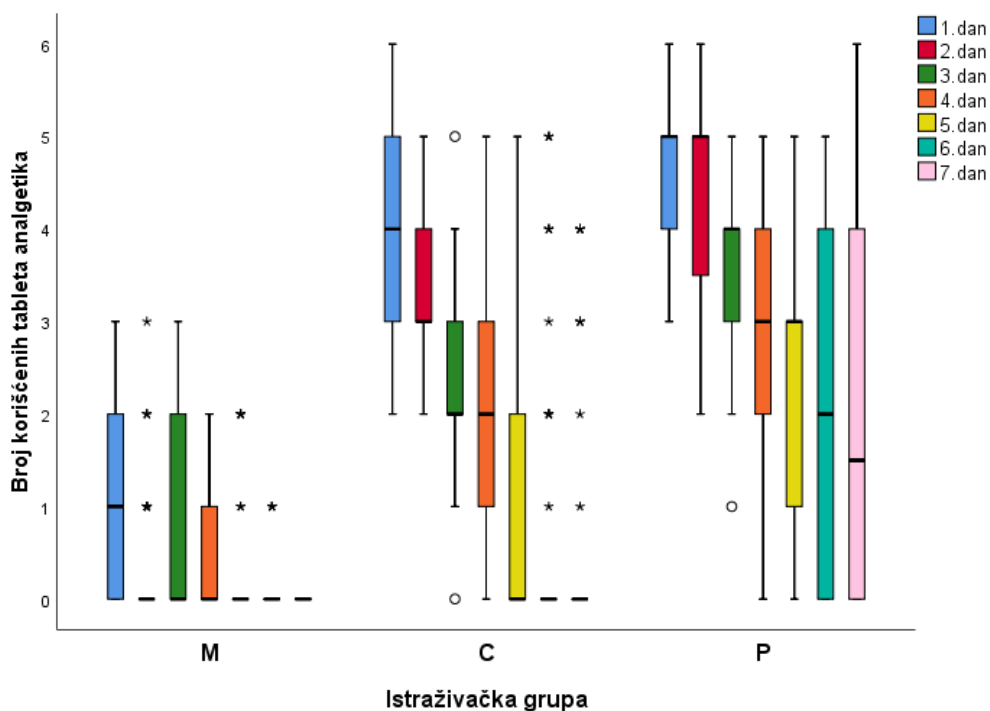
**Tabela 5.11.** Razlike intenziteta bola (registrovanog sa VAS) na kontrolnim pregledima u sve tri istraživačke grupe

Grupa	Kontrolni pregled	P vrednost
M	3. pregled - 2. pregled	0,044
	3. pregled - 1. pregled	< 0,001
	2. pregled - 1. pregled	< 0,001
C	3. pregled - 2. pregled	<0,001
	3. pregled - 1. pregled	<0,001
	2. pregled - 1. pregled	<0,001
P	3. pregled - 2. pregled	<0,001
	3. pregled - 1. pregled	<0,001
	2. pregled - 1. pregled	0,004

Bol je procenjivan i analizom dnevno korišćenih tableta preporučenog analgetika. Rezultati ove analize (Tabela 5.12) potvrdili su ranije prikazane rezultate intenziteta postoperativnog bola procenjenog sa VRS i VAS, odnosno činjenicu da je bol u postoperativnom periodu u kontrolnoj grupi bio znatno intenzivniji nego u studijskim grupama, a da je u studijskoj grupi M bio najslabiji, ne samo u poređenju sa kontrolnom grupom, već i sa drugom studijskom grupom (grupom C); zato su ispitanici koristili najmanje tableta analgetika u grupi M, a najviše u grupi P, pogotovu prvog i drugog postoperativnog dana (Tabela 5.12), ali i kasnije u postoperativnom periodu (Slika 3).

**Tabela 5.12.** Intenzitet postoperativnog bola kod pacijenata na kontrolnim pregledima, procenjivan dnevno korišćenim tabletama analgetika

Grupa	Kontrolni pregled	Broj ispitanik a	X ± SD
M	1. postoperativni dan	52	0,9 ± 0,9
	2. postoperativni dan	52	0,2 ± 0,6
	7. postoperativni dan	52	0,0 ± 0,0
C	1. postoperativni dan	53	3,9 ± 0,9
	2. postoperativni dan	53	3,2 ± 0,8
	7. postoperativni dan	53	0,5 ± 1,2
Kontrolna grupa P	1. postoperativni dan	52	4,5 ± 0,9
	2. postoperativni dan	52	4,3 ± 1,1
	7. postoperativni dan	52	1,8 ± 1,8



**Slika 5.3.** Grafički prikaz korišćenih tableta analgetika u svim istraživačkim grupama u postoperativnom periodu

Analizom značajnosti uočenih razlika u broju korišćenih tableta analgetika, rezultati su odgovarali razlikama uočenim pri analizi procene bola sa VRS i VAS (Tabela 5.13).

**Tabela 5.13.** Statistička komparacija intenziteta bola, iskazanog brojem korišćenih tableta analgetika, na postoperativnim kontrolnim pregledima

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
1. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,025
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,001
7. postoperativni dan	C	0,051	
	P	< 0,001	< 0,001

Analiza promena intenziteta bola u funkciji vremena, procenjena brojem korišćenih tableta analgetika, pokazala je slične rezultate kao kada je bol procenjivan sa VRS ili VAS (Tabela 5.14)-razlika je bila upadljiva kada bi se poredili poslednji i prvi postoperativni dan u svim istraživačkim grupama. Ipak, u studijskoj grupi M, intenzitet bola se najmanje menjao i bio je minimalan, dok je u studijskoj grupi C, a pogotovu u kontrolnoj grupi, bol bio upaljivo intenzivniji prvog i drugog postoperativnog dana.

**Tabela 5.14.** Razlike intenziteta bola zavisno od korišćenih tableta analgetikana kontrolnim pregledima u sve tri istraživačke grupe

<b>Grupa</b>	<b>Kontrolni pregled</b>	<b>P vrednost</b>
<b>M</b>	3. pregled - 2. pregled	0,433
	3. pregled - 1. pregled	< 0,001
	2. pregled - 1. pregled	< 0,001
<b>C</b>	3. pregled - 2. pregled	< 0,001
	3. pregled - 1. pregled	< 0,001
	2. pregled - 1. pregled	0,004
<b>P</b>	3. pregled - 2. pregled	< 0,001
	3. pregled - 1. pregled	< 0,001
	2. pregled - 1. pregled	0,492



### 1.1.2. Postoperativni edem

Veličina postoperativnog edema određivana je merenjem odstojanja između odgovarajućih referentnih tačaka na licu (spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice; tragus-ugao usana i tragus-vrh brade), pre operacije (osnovna vrednost) i postoperativno (prvog, drugog i sedmog dana).

**Tabela 5.15.** Vrednosti postoperativnog edema u odnosu na bazičnu preoperativnu vrednost, mereno između referentnih tačaka spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice

Grupa	Odstojanje spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice	Broj ispitanika	$X \pm SD$
<b>M</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	$9,63 \pm 0,78$
	1. postoperativni dan	52	$9,88 \pm 0,81$
	2. postoperativni dan	52	$10,09 \pm 0,85$
	7. postoperativni dan	52	$9,64 \pm 0,78$
<b>C</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	53	$9,43 \pm 0,80$
	1. postoperativni dan	53	$10,20 \pm 0,95$
	2. postoperativni dan	53	$10,81 \pm 0,99$
	7. postoperativni dan	53	$9,58 \pm 0,72$
<b>P</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	$9,61 \pm 0,82$
	1. postoperativni dan	52	$10,63 \pm 1,08$
	2. postoperativni dan	52	$11,32 \pm 1,21$
	7. postoperativni dan	52	$9,96 \pm 0,86$

Srednja vrednost odstojanja spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice, u postoperativnom periodu, menjala se u svim istraživačkim grupama, najviše drugog postoperativnog dana, ali i prvog, pri čemu je sedmog postoperativnog dana ova vrednost bila približna osnovnim, preoperativnim vrednostima. Ipak, promene odstojanja spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice najmanje su bile izražene u studijskoj grupi M, a najviše u kontrolnoj grupi P (Tabela 5.15).

Srednja vrednost odstojanja spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice u istraživačkim grupama preoperativno nije bila značajno različita, tako da su vrednosti ovog odstojanja u postoperativnim periodima, među ispitanicima istraživačkih grupa mogle verodostojno da ukažu na uticaj korišćenih supstancija u postoperativnom periodu na vrednosti postoperativnog edema (Tabela 5.16). Kao što se vidi, prvog i drugog postoperativnog dana, edem je drugog postoperativnog

dana bio značajno manji u studijskoj grupi M, i u odnosu na drugu studijsku grupu (C) i u odnosu na kontrolnu grupu, a prvog postoperativnog dana bio je značajno manji samo u odnosu na kontrolnu grupu (bio je manji i u odnosu na studijsku grupu C, ali ova razlika u veličini edema nije bila statistički značajna). Sedmog postoperativnog dana, vrednosti merenog odstojanja bile su približne preoperativnim merenjima u pacijenata grupe M, ali su razlike u odnosu na odstojanja merena u drugim istraživačkim grupama bila manje izrazita (Tabela 5.16).

**Tabela 5.16.** Statistička komparacija odstojanja spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice u istraživačkim grupama, merenog preoperativno i na postoperativnim kontrolnim pregledima

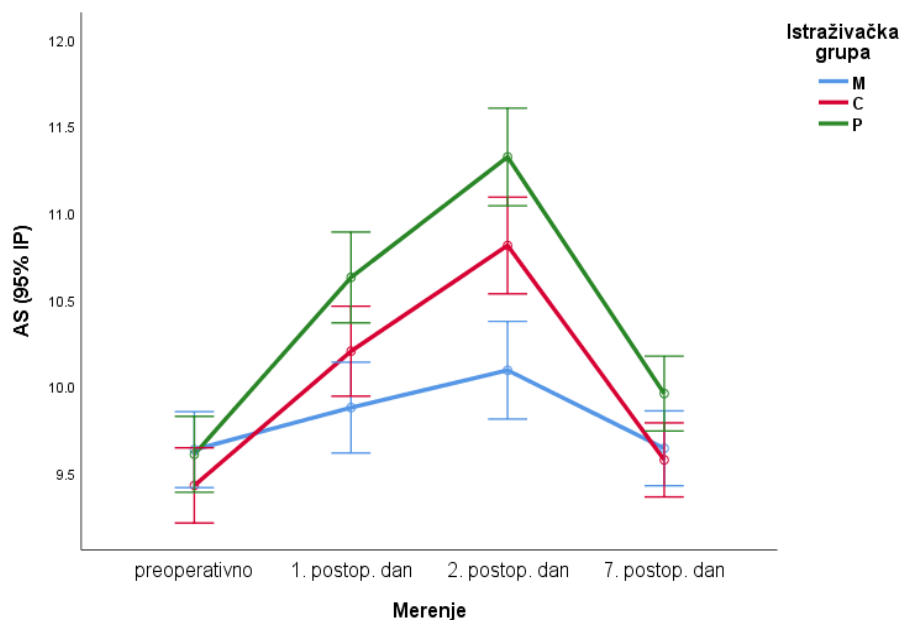
Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
Preoperativna vrednost	C	0,188	
	P	0,864	0,252
1. postoperativni dan	C	0,083	
	P	< 0,001	0,024
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,012
7. postoperativni dan	C	0,664	
	P	0,043	0,014

Komparacijom vrednosti odstojanja spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice sedmog postoperativnog dana sa preoperativnim vrednostima u istraživačkim grupama (Tabela 5.17) uočena je statistički značajna razlika između obe studijske grupe (M i C) i kontrolne grupe, a razlika je postojala i pri komparaciji studijske grupe M sa studijskom grupom C (Tabela 5.17).

**Tabela 5.17.** Statistička komparacija vrednosti odstojanja spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice između istraživačkih grupa sedmog postoperativnog dana

Grupa	Grupa M (p vrednost)	Grupa C (p vrednost)
Grupa C	< 0,001	
Grupa P	<0,001	<0,001

Grafički prikaz edema u postoperativnom periodu u istraživačkim grupama pokazao je da je edem bio najmanje izražen u studijskoj grupi M, a da su najveće razlike edema, merenog odstojanjem spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice zabeležene drugog postoperativnog dana (Slika 5.4).



**Slika 5.4.** Razvoj postoperativnog edema merenog odstojanjem spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice u postoperativnom periodu u studijskim grupama (M i C) i kontrolnoj grupi (P)

Procena postoperativnog edema vršena je izračunavanjem postoperativnog koeficijenta edema ( $E_k$ ) po modifikovanoj *Carrillo*-voj formuli (Tabela 5.18). Prvog postoperativnog dana utvrđeno je postojanje statistički značajnih razlika između grupa procenom  $E_k$  (KW  $H=48.739$ ;  $p<0.001$ ), što je utvrđeno i komparacijom između pojedinih grupa (Tabela 5.19).

**Tabela 5.18.** Procena postoperativnog edemana osnovu izračunavanja Ek za odstojanje spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice

Ek meren odstojanjem spoljašnji ugao oka - ugao donje vilice	Grupa	N	X ± SD
1. postoperativni dan	M	52	2,56±3,61
	C	53	8,46±8,77
	P	52	10,72±7,95
2. postoperativni dan	M	52	4,82±4,72
	C	53	15,01±10,01
	P	52	17,97±9,53
7. postoperativni dan	M	52	0,08±0,45
	C	53	1,68±3,13
	P	52	3,71±3,97

N- broj ispitanika; X- aritmetička sredina; SD- standardna devijacija

**Tabela 5.19.** Statističakomparacija postoperativnog koeficijenta edema (Ek) između ispitanika istraživačkih grupa, merenog odstojanjem spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
1. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,093
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,147
7. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	< 0,001

Srednja vrednost odstojanja tragus-ugao usana, u postoperativnom periodu, menjala se u svim istraživačkim grupama, najviše drugog postoperativnog dana, ali i prvog, pri čemu je sedmog postoperativnog dana ova vrednost bila približna osnovnim, preoperativnim vrednostima. Ipak, promene odstojanja tragus-ugao usana najmanje su bile izražene u studijskoj grupi M, a najviše u kontrolnoj grupi P (Tabela 5.20).

**Tabela 5.20.** Vrednosti postoperativnog edema u odnosu na bazičnu preoperativnu vrednost, mereno između referentnih tačaka tragus-ugao usana

Grupa	Odstojanje tragus-ugao usana	Broj ispitanika	$\bar{X} \pm SD$
<b>M</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	$10,85 \pm 0,78$
	1. postoperativni dan	52	$11,13 \pm 0,84$
	2. postoperativni dan	52	$11,35 \pm 0,84$
	7. postoperativni dan	52	$10,87 \pm 0,78$
<b>C</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	53	$10,66 \pm 0,83$
	1. postoperativni dan	53	$11,42 \pm 0,89$
	2. postoperativni dan	53	$12,11 \pm 0,99$
	7. postoperativni dan	53	$10,90 \pm 1,06$
<b>P</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	$10,55 \pm 0,76$
	1. postoperativni dan	52	$11,72 \pm 0,95$
	2. postoperativni dan	52	$12,61 \pm 1,10$
	7. postoperativni dan	52	$10,89 \pm 0,78$

Srednja vrednost odstojanja tragus-ugao usana u istraživačkim grupama preoperativno nije bila značajno različita, tako da su vrednosti ovog odstojanja u postoperativnim periodima mogle verodostojno da ukažu na uticaj korišćenih supstancija u postoperativnom periodu na vrednosti postoperativnog edema. Kao što se vidi, edem je drugog postoperativnog dana bio značajno manji u studijskoj grupi M, i u odnosu na drugu studijsku grupu (C) i u odnosu na kontrolnu grupu, a prvog postoperativnog dana bio je značajno manji samo u odnosu na kontrolnu grupu (bio je manji i u odnosu na studijsku grupu C, ali ova razlika u veličini edema nije bila statistički značajna). Sedmog postoperativnog dana, vrednosti merenog odstojanja bile su približne preoperativnim mernjima u pacijenata grupe M, ali su razlike u odnosu na odstojanja merena u drugim istraživačkim grupama bile manje izrazite (Tabela 5.21).

**Tabela 5.21.** Statistička komparacija odstojanja tragus-ugao usana u istraživačkim grupama, merenog preoperativno i na postoperativnim kontrolnim pregledima

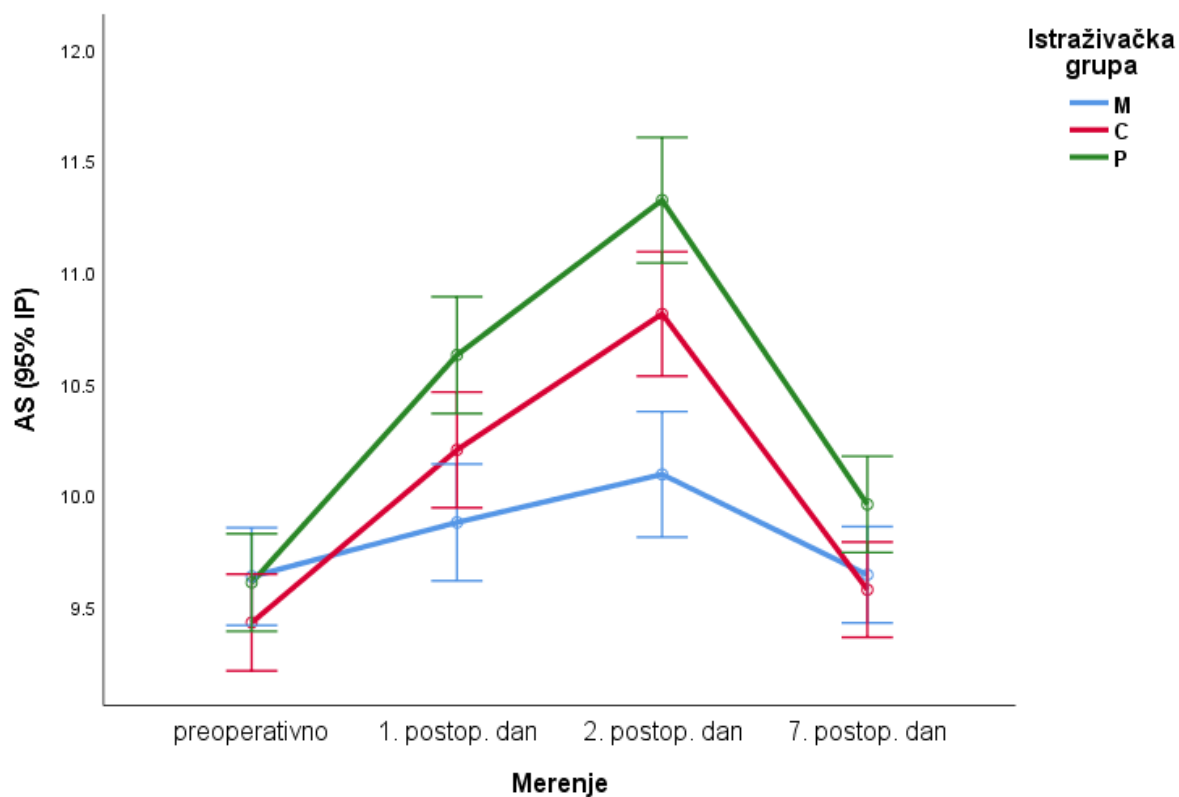
Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
Preoperativna vrednost	C	0,211	
	P	0,049	0,460
1. postoperativni dan	C	0,091	
	P	< 0,001	0,096
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,010
7. postoperativni dan	C	0,842	
	P	0,921	0,921

Komparacijom vrednosti odstojanja tragus-ugao usana sedmog postoperativnog dana sa preoperativnim vrednostima uočena je statistički značajna razlika između obe studijske grupe (M i C) i kontrolne grupe, a razlika je postojala i pri komparaciji studijske grupe M sa studijskom grupom C (Tabela 5.22).

**Tabela 5.22.** Statistička komparacija vrednosti odstojanja tragus-ugao usana između istraživačkih grupa sedmog postoperativnog dana

Grupa	Grupa M (p vrednost)	Grupa C (p vrednost)
Grupa C	< 0,001	
Grupa P	<0,001	<0,001

Grafički prikaz edema u postoperativnom periodu između referentnih tačaka tragus-ugao usana u istraživačkim grupama pokazao je da je edem bio najmanje izražen u studijskoj grupi M, a da su najveće razlike edema, ovog odstojanja zabeležene drugog postoperativnog dana (Slika 5.5).



**Slika 5.5.** Razvoj postoperativnog edema merenog odstojanjem tragus-ugao usana u postoperativnom periodu u studijskim grupama (M i C) i kontrolnoj grupi (P)

Procena postoperativnog edema vršena izračunavanjem postoperativnog koeficijenta edema ( $E_k$ ) po modifikovanoj *Carrillo*-voj formuli (Tabela 5.23), pokazala je postojanje statistički značajne razlike između grupa prvog postoperativnog dana. Štaviše, utvrđeno je postojanje statistički značajnih razlika između grupa i drugog postoperativnog dana, što je utvrđeno i komparacijom između pojedinih grupa (Tabela 5.24).

**Tabela 5.23.** Procena postoperativnog edema na osnovu izračunavanja Ek za odstojanje tragus-ugao usana

Ek meren odstojanjem tragus-ugao usana	Grupa	N	X ± SD
1. postoperativni dan	M	52	2,52±2,75
	C	53	7,40±7,37
	P	52	11,26±7,08
2. postoperativni dan	M	52	4,61±3,49
	C	53	13,94±9,29
	P	52	19,76±9,13
7. postoperativni dan	M	52	0,15±0,66
	C	53	2,26±4,93
	P	52	3,27±2,75

N- broj ispitanika; X- aritmetička sredina; SD- standardna devijacija

**Tabela 5.24.** Statistička komparacija postoperativnog koeficijenta edema (Ek) između ispitanika istraživačkih grupa, merenog odstojanjem tragus-ugao usana

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
1. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	<0,001
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,003
7. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	< 0,001



Srednja vrednost odstojanja tragus-vrh brade, u postoperativnom periodu, menjala se u svim istraživačkim grupama, najviše drugog postoperativnog dana, ali i prvog, pri čemu je sedmog postoperativnog dana ova vrednost bila približna osnovnim, preoperativnim vrednostima. Ipak, promene odstojanja tragus-vrh brade najmanje su bile izražene u studijskoj grupi M, a najviše u kontrolnoj grupi P (Tabela 5.25).

**Tabela 5.25.** Vrednosti postoperativnog edema u odnosu na bazičnu preoperativnu vrednost, mereno između referentnih tačaka tragus-vrh brade

Grupa	Odstojanje tragus-vrh brade	Broj ispitanika	X ± SD
<b>M</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	14,61 ± 1,14
	1. postoperativni dan	52	14,97 ± 1,15
	2. postoperativni dan	52	15,20 ± 1,15
	7. postoperativni dan	52	14,63 ± 1,13
<b>C</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	53	14,25 ± 0,98
	1. postoperativni dan	53	15,23 ± 1,04
	2. postoperativni dan	53	16,15 ± 1,12
	7. postoperativni dan	53	14,55 ± 0,97
<b>P</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	14,37 ± 0,88
	1. postoperativni dan	52	15,64 ± 0,95
	2. postoperativni dan	52	16,83 ± 0,99
	7. postoperativni dan	52	14,84 ± 0,94

Statističkom komparacijom edema između referentnih tačaka tragus-vrh brade, edem je drugog postoperativnog dana bio značajno manji u studijskoj grupi M, i u odnosu na drugu studijsku grupu (C) i u odnosu na kontrolnu grupu, a prvog postoperativnog dana bio je značajno manji samo u odnosu na kontrolnu grupu. Sedmog postoperativnog dana, vrednosti merenog odstojanja bile su približne preoperativnim merenjima u ispitanika grupe M, ali su razlike u odnosu na odstojanja merena u drugim istraživačkim grupama bila manje izrazita (Tabela 5.26).

**Tabela 5.26.** Statistička komparacija odstojanja tragus-vrh brade u istraživačkim grupama, merenog preoperativno i na postoperativnim kontrolnim pregledima

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
Preoperativna vrednost	C	0,068	
	P	0,221	0,548
1. postoperativni dan	C	0,208	
	P	< 0,001	0,044
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,002
7. postoperativni dan	C	0,710	
	P	0,295	0,105

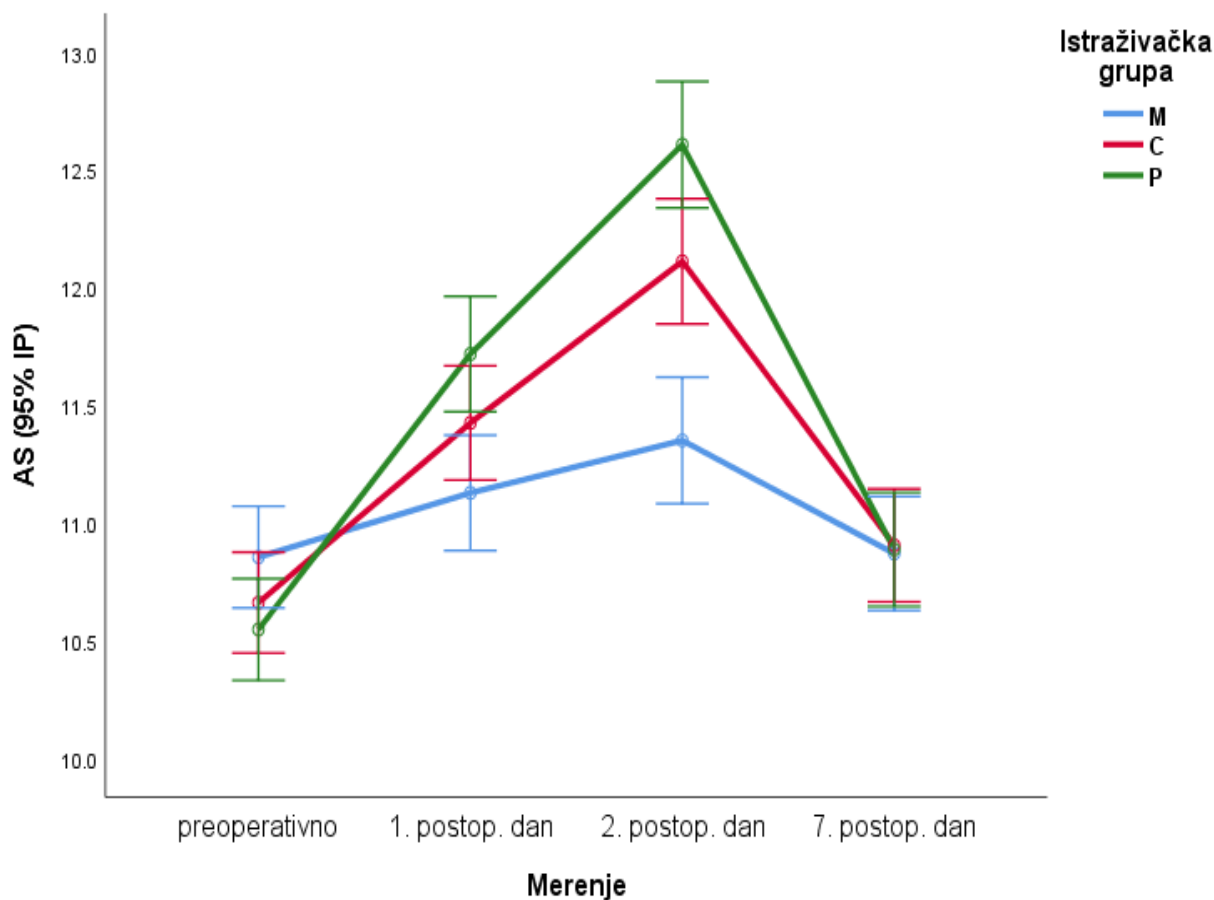
Komparacijom vrednosti odstojanja tragus-vrh brade sedmog postoperativnog dana sa preoperativnim vrednostima u istraživačkim grupama (Tabela 5.27) uočena je statistički značajna razlika između obe studijske grupe (M i C) i kontrolne grupe, a razlika je postojala i pri komparaciji studijske grupe M sa studijskom grupom C (Tabela 5.28).

**Tabela 5.27.** Statistička komparacija vrednosti odstojanja tragus-vrh brade između istraživačkih grupa sedmog postoperativnog dana

Grupa	Grupa M (p vrednost)	Grupa C (p vrednost)
Grupa C	< 0,001	
Grupa P	<0,001	<0,001

Grafički prikaz edema u postoperativnom periodu u istraživačkim grupama pokazao je da je edem bio najmanje izražen u studijskoj grupi M, a da su najveće razlike edema, merenog odstojanjem tragus-vrh brade zabeležene drugog postoperativnog dana (Slika 5.6).

Procena postoperativnog edema vršena izračunavanjem postoperativnog koeficijenta edema (Ek) po modifikovanoj *Carrillo*-voj formuli ukazuje da je prvog postoperativnog dana postojala statistički značajna razlika između grupa, što je utvrđeno i komparacijom između pojedinih grupa (Tabela 5.28). Utvrđeno je postojanje statistički značajnih razlika i drugog postoperativnog dana, što je potvrđeno komparacijom između pojedinih grupa (Tabela 5.29).



**Slika 5.6.** Razvoj postoperativnog edema merenog odstojanjem tragus-vrh brade u postoperativnom periodu u studijskim grupama (M i C) i kontrolnoj grupi (P)

**Tabela 5.28.** Procena postoperativnog edema na osnovu izračunavanja Ek za odstojanje tragus-vrh brade

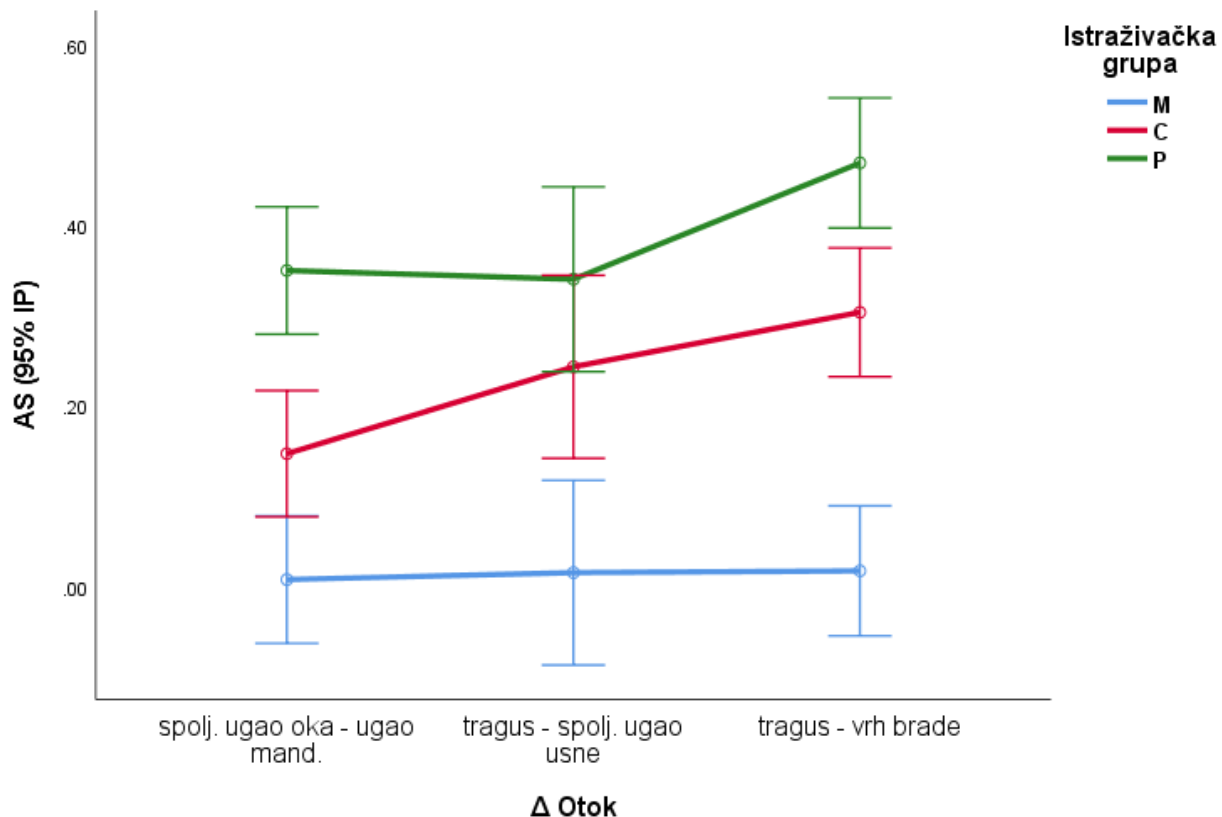
Ek meren odstojanjem tragus-spoljašnji ugao usana	Grupa	N	<b>X ± SD</b>
1. postoperativni dan	M	52	2,51±3,18
	C	53	6,99±5,05
	P	52	9,00±5,02
2. postoperativni dan	M	52	4,13±3,99
	C	53	13,55±6,83
	P	52	17,37±6,64
7. postoperativni dan	M	52	0,13±0,51
	C	53	2,17±2,26
	P	52	3,28±2,30

N- broj ispitanika; X- aritmetička sredina; SD- standardna devijacija

**Tabela 5.29.** Statistička komparacija postoperativnog koeficijenta edema (Ek) između ispitanika istraživačkih grupa, merenog odstojanjem tragus-vrh brade

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
1. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,036
2. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,021
7. postoperativni dan	C	< 0,001	
	P	< 0,001	0,013

Grafički prikaz merenja postoperativnog edema kod pacijenata sve tri istraživačke grupe, merenog na sva tri odstojanja (spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice, tragus-ugao usana i tragus-vrh brade), prikazan je na slici 5.7. Kao što se iz slike vidi, najveći rasponi rezultata (u sve tri istraživačke grupe), zabeleženi su merenjem odstojanja tragus-spoljašnji ugao usne.



**Slika 5.7.** Prikaz varijabilnosti merenja postoperativnog edema korišćenjem odstojanja između različitih referentnih tačaka

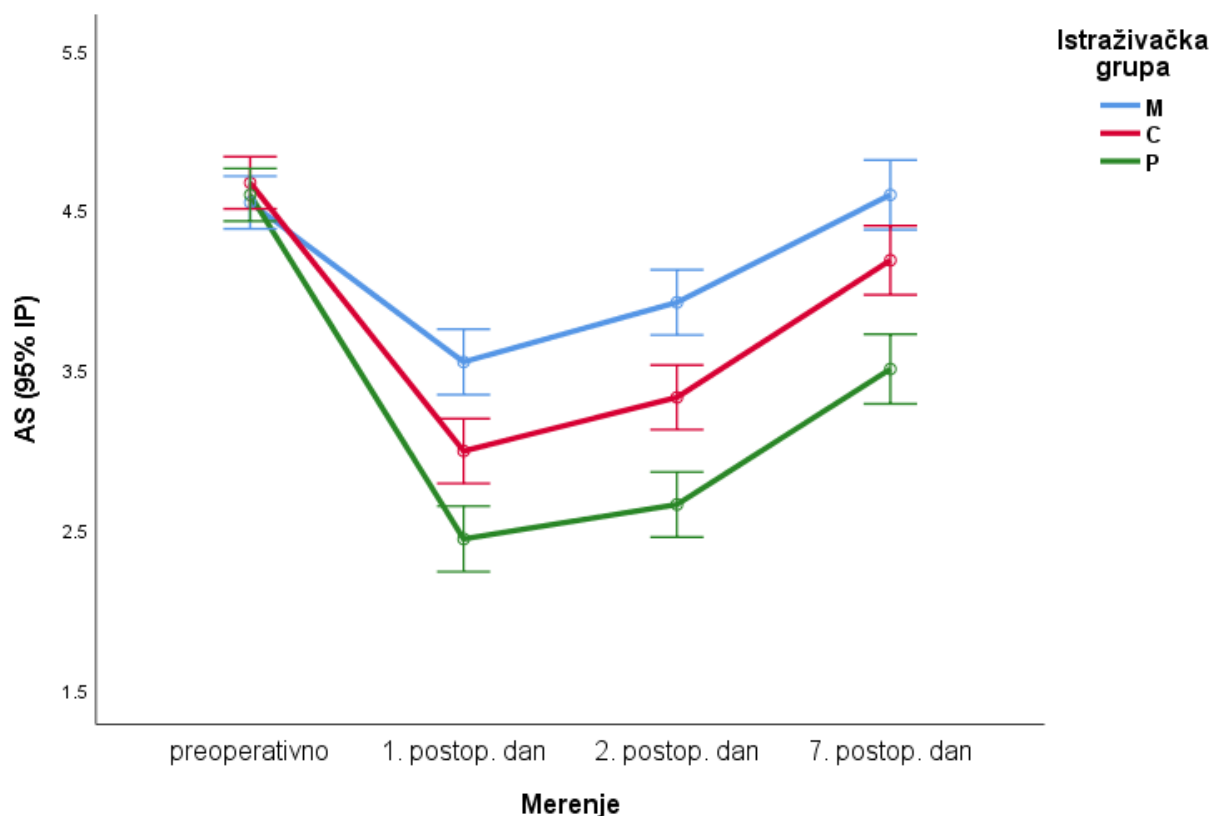
### 1.1.3. Postoperativni trizmus

Stepen postoperativnog trizmusa, izražen veličinom interincizalnog razmaka između gornjih i donjih centralnih inciziva, bio je meren preoperativno, prvog, drugog i sedmog postoperativnog dana (Tabela 5.30, Slika 5.8).

**Tabela 5.30.** Prosečne vrednosti stepena postoperativnog trizmusa u odnosu na bazičnu preoperativnu vrednost i izmerene vrednosti na postoperativnim pregledima

Grupa	Odstojanje tragus-spoljašnji ugao usana	Broj ispitanika	$\bar{X} \pm SD$
<b>M</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	$4,54 \pm 0,61$
	1. postoperativni dan	52	$3,55 \pm 0,62$
	2. postoperativni dan	52	$3,92 \pm 0,59$
	7. postoperativni dan	52	$4,59 \pm 0,60$
<b>C</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	53	$4,67 \pm 0,61$
	1. postoperativni dan	53	$2,99 \pm 0,88$
	2. postoperativni dan	53	$3,32 \pm 0,87$
	7. postoperativni dan	53	$4,18 \pm 0,83$
<b>P</b>	Osnovna (preoperativna) vrednost	52	$4,59 \pm 0,59$
	1. postoperativni dan	52	$2,44 \pm 0,71$
	2. postoperativni dan	52	$2,65 \pm 0,75$
	7. postoperativni dan	52	$3,50 \pm 0,93$

Očigledno je da je stepen postoperativnog trizmusa bio najveći prvog postoperativnog dana, a da je od drugog do sedmog postoperativnog dana bio u postepenoj regresiji u svim istraživačkim grupama. Statističkom komparacijom stepena postoperativnog trizmusa između bazične referentne vrednosti i vrednosti incizalnog razmaka izmerenog na kontrolnim pregledima, trizmus je kako prvog, tako i drugog postoperativnog dana bio značajno manji u studijskoj grupi M, i u odnosu na drugu studijsku grupu (C) i u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe, u studijskoj grupi C stepen postoperativnog trizmusa bio je statistički značajno manji u odnosu na grupu P, kako prvog, tako i drugog postoperativnog dana. Sedmog postoperativnog dana, vrednosti merenog odstojanja bile su približne bazičnoj referentnoj vrednosti kod ispitanika grupe M, a razlike u odnosu na odstojanja merena u drugim istraživačkim grupama bila manje izrazita (Tabela 5.30).



**Slika 5.8.** Razvoj postoperativnog trizmusa u postoperativnom periodu u studijskim grupama (M i C) i kontrolnoj grupi (P)

Grafički prikaz trizmusa u postoperativnom periodu u istraživačkim grupama pokazao je da je stepen postoperativnog trizmusa bio najmanje izražen u studijskoj grupi M, a da su najveće razlike trizmusa, tj. njegovog stepena, zabeležene prvog postoperativnog dana, s postepenom tendencijom vraćanja na približno bazične referentne vrednosti do sedmog postoperativnog dana (Slika 5.8).

Naknadnim poređenjima svake grupe sa svakom, posebno za svaki vremenski period, dobijeni su rezultati koji su prikazani u tabeli 5.31. Konačno, izvršena je komparacija promene vrednosti između grupa 7. postoperativnog dana, uzimajući u obzir samo razliku prvog i poslednjeg merenja (Tabela 5.32). Utvrđeno je da je postojala statistički značajna razlika između grupa ( $F=43.594$ ;  $p<0.001$ ), a naknadnim poređenjima utvrdili smo između kojih grupa je razlika

statistički značajna između studijske grupe M i ostalih istraživačkih grupa (Tabela 5.32). Komparacije su izvršene bez korekcije p vrednosti.

**Tabela 5.31.** Statistička komparacija stepena postoperativnog trizmusa merenog preoperativno i na kontrolnim postoperativnim pregledima

Kontrolni pregled	GRUPE	M (p vrednost)	C (p vrednost)
Preoperativna vrednost	<b>C</b>	0,294	
	<b>P</b>	0,685	0,521
1. postoperativni dan	<b>C</b>	< 0,001	
	<b>P</b>	< 0,001	< 0,001
2. postoperativni dan	<b>C</b>	< 0,001	
	<b>P</b>	< 0,001	< 0,001
7. postoperativni dan	<b>C</b>	0,009	
	<b>P</b>	< 0,001	< 0,001

**Tabela 5.32.** Statistička komparacija stepena postoperativnog trizmusa između istraživačkih grupa sedmog postoperativnog dana

Grupa	Grupa M (p vrednost)	Grupa C (p vrednost)
Grupa C	< 0,001	
Grupa P	<0,001	<0,001



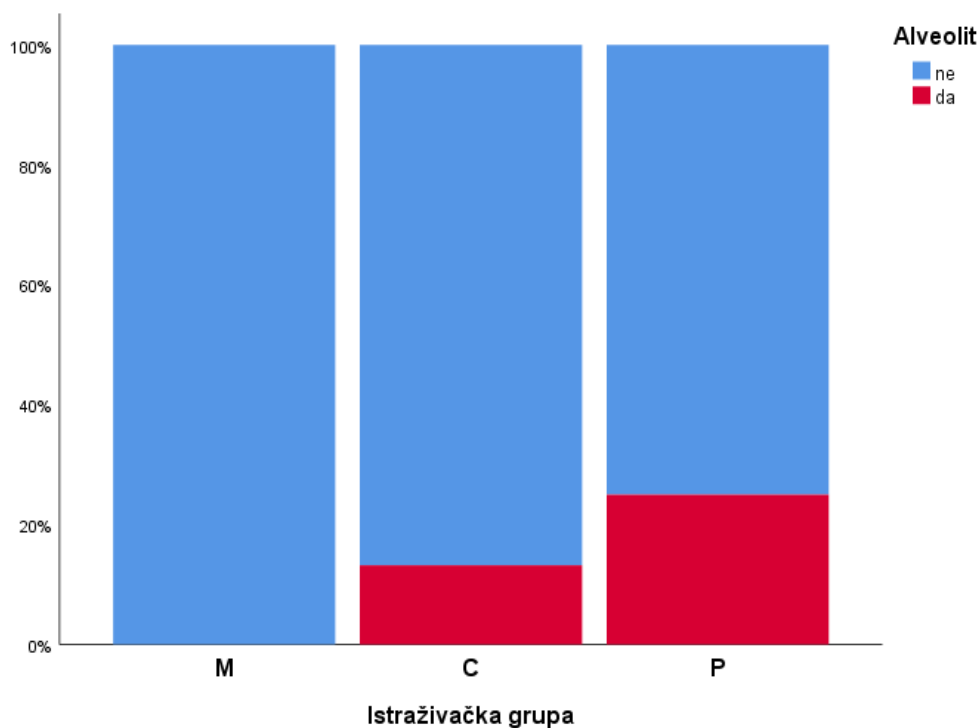
#### 1.1.4. Alveolitis

Ukupna učestalost pojave alveolitisa u ovom istraživanju iznosila je, u proseku, 12.73%, što je prikazano u tabeli 33. Komparacijom sve tri istraživačke grupe, zapaženo je da se u grupi M nije javio nijedan slučaj alveolitisa, da je u grupi C zabeleženo 7 slučajeva, dok je najviše alveolitisa zapaženo u grupi P- 13 slučajeva.

**Tabela 5.33.** Učestalost pojave alveolitisa u istraživačkim grupama

		Alveolitis	
		ne	da
Grupa	M	N	52
		%	100.0%
	C	N	46
		%	86.8%
	P	N	39
		%	75.0%
Ukupno		N	137
		%	87.3%

Stubičasti grafikon (Slika 5.9) vizuelno oslikava nalaz alveolitisa u istraživačkim grupama posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka.



**Slika 5.9.** Učestalost pojave alveolitisa u studijskim (M i C) grupama i kontrolnoj (P) grupi

Komparacijom istraživačkih grupa *Fischer*-ovim neparametarskim testom (Tabela 5.34), pokazalo se da je učestalost pojave alveolitisa statistički značajno manja u studijskoj grupi M, kako u odnosu na studijsku grupu C, tako i u odnosu na kontrolnu grupu P.

**Tabela 5.34.** Statistička komparacija značajnosti razlika u učestalosti alveolitisa između istraživačkih grupa

	Grupa M	Grupa P
Grupa C	0.013 <sup>b</sup>	0.124 <sup>a</sup>
Grupa P	<0.001 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test; <sup>b</sup>Fischer-ov test

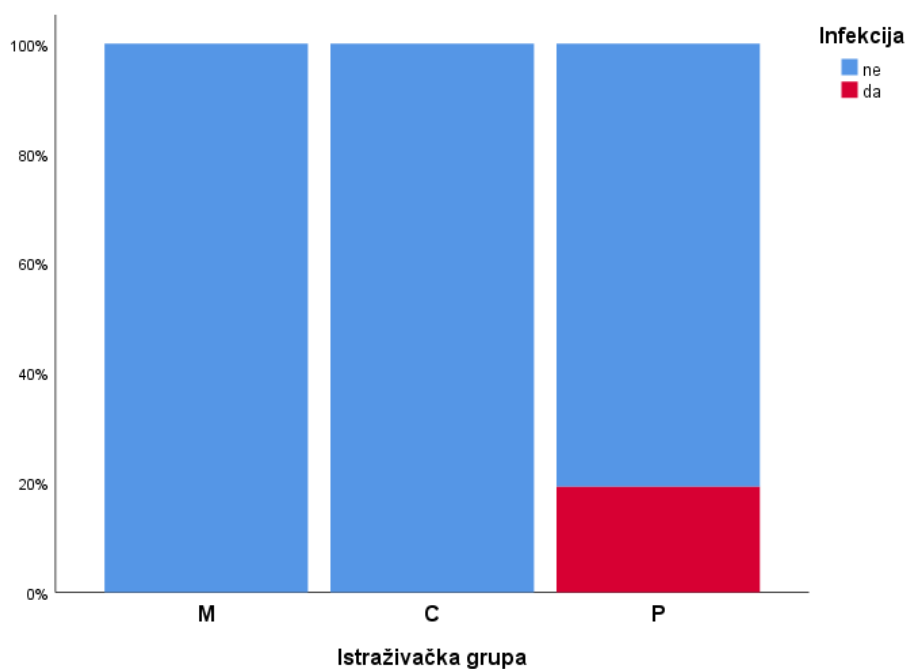
### 1.1.5. Postoperativna infekcija

Budući da je postoperativna infekcija potencijalno najopasnija komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih umnjaka i jedan od bitnih razloga za gotovo rutinsku profilaktičku primenu antibiotika u sklopu ove intervencije, posebno je bilo interesantno da se analiziraju podaci o učestalosti postoperativne infekcije u ovom istraživanju budući da su u dve studijske grupe profilaktički korišćeni antibiotici (M i C), dok su u kontrolnoj grupi korišćene placebo-tablete (P). Učestalost pojave postoperativne infekcije u istraživačkim grupama prikazana je u tabeli 5.35. Naime, ukupna učestalost pojave postoperativne infekcije u ovom istraživanju iznosila je 6,4%, a svi slučajevi (10 ispitanika) su bili u grupi ispitanika koji nisu profilaktički primali antibiotika, već placebo, a učestalost postoperativne infekcije u ovoj grupi bila je čak 19,2% (Tabela 5.35).

**Tabela 5.35.** Učestalost pojave postoperativne infekcije u istraživačkim grupama

			Infekcija		
			ne	da	Ukupno
Grupa	M	N	52	0	52
		%	100,0%	0,0%	100.0%
	C	N	53	0	53
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	P	N	42	10	52
		%	80,8%	<b>19,2%</b>	100,0%
Ukupno	N	147	10	157	
	%	93,6%	<b>6,4%</b>	100,0%	

Ovaj nalaz vizuelno je prikazan grafički (Slika 5.10).



**Slika 5.10.** Učestalost pojave postoperativne infekcije u studijskim grupama (M i C) i kontrolnoj grupi (P)

Iako je razlika između rezultata o postoperativnoj infekciji između studijskih grupa i kontrolne očigledna, statistička komparacija (*Fischer-ov test*) to je i potvrdila (Tabela 5.36). Pri tom, razlika između studijskih grupa nije bila značajna.

**Tabela 5.36.** Statistički prikaz značajnih razlika između studijskih (M i C) grupa i kontrolne (P) grupe

	Grupa M	Grupa P
Grupa C	-	0,001 <sup>b</sup>
Grupa P	0,001 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> $\chi^2$  test <sup>b</sup>Fischer-ov test

Zavisno od prethodno postojeće infekcije oko krune delimično izraslog (poluimpaktiranog) umnjaka, tj. perikoronitisa, ispitanici sve tri formirane grupe svrstani su u po dve podgrupe: **podgrupa a** (bez znakova perikoronitisa) i **podgrupa b** (sa prisutnim perikoronitisom). Sledstveno, u prvoj grupi (M) podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podrgupu **b** 13 ispitanika; u

grupi **C**, podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 14 ispitanika; u kontrolnoj grupi (**P**), podgrupu **a** činilo je 39 ispitanika, a podgrupu **b** 13 ispitanika (Tabela 5.37). U tom pogledu, dakle, istraživačke podgrupe su bile u potpunosti komparabilne ( $\chi^2=0.037$ ;  $p=0.982$ ), jer je procenat ispitanika sa perikoronitisom pre operacije bio u svim grupama praktično istovetan, što prikazuje i statistička provera komparabilnosti (Tabela 5.38)

**Tabela 5.37.** Podgrupe bez znakova perikoronitisa (a) sa prisutnim perikoronitisom (b)  
u okviru formiranih istraživačkih grupa

		Odsustvo perikoronitisa	Prethodno postojeći perikoronitis	Ukupno
		a	b	
Grupa	M	N	39	52
		%	75,0%	100,0%
	C	N	39	53
		%	73,6%	100,0%
	P	N	39	52
		%	75,0%	100,0%
Ukupno	N	117	40	157
	%	74,5%	25,5%	100,0%

**Tabela 5.38.** Statistička provera komparabilnosti grupa u pogledu preoperativno prisutnog perikoronitisa

	Grupa M	Grupa P
Grupa C	0.868 <sup>a</sup>	0.868 <sup>a</sup>
Grupa P	1.000 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test

Analizom placebo-grupe posebno, budući da su svi slučajevi postoperativne infekcije registrovani upravo u ovoj grupi, utvrđeno je da je većina ispitanika koji su imali infekciju pre intervencije imala još uvek infekciju, odnosno da su svi ispitanici kod kojih je registrovana postoperativna infekcija imali i perikoronitis pre intervencije. No, u tri slučaja kod kojih je preoperativno postojao perikoronitis, iako su primali placebo a ne antibiotike, postoperativno nije registrovana infekcija (Tabela 5.39). Koristeći *McNemar* test, utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u pogledu pojave postoperativne infekcije u kontrolnoj grupi ispitanika (P) u odnosu na preoperativno postojeći perikoronitis ( $p=0,250$ ).

**Tabela 5.39.** Odnos postoperativne infekcije i prethodno postojećeg perikoronitisa  
u kontrolnoj grupi (P)

Grupa P (placebo)	Odsustvo perikoronitisa	Prethodno postojeći perikoronitis	Ukupno
	39	13	52
Postop. infekcija	0	10	10

## 2. LABORATORIJSKA ISTRAŽIVANJA

Laboratorijska istraživanja izvršena su s ciljem da se u mikrobiološkoj laboratoriji, na uzorcima brisa eksudata ili gnoja dobijenog iz perikoronarnog prostora ispitanika s perikoronitisom ili direktno iz operativne rane ispitanika s postoperativnom infekcijom, antibiogramom utvrdi senzitivnost izolovanih mikroorganizama (bez obzira na vrstu) na moksifloksacin i cefiksim, ali i druge antibiotike koji se često koriste u oralnoj hirurgiji kao prva ili druga linija zaštite (ampicilin, amoksisicilin, amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom, eritromicin, klindamicin i tetraciklin).

Na analizu su poslata ukupno 23 uzorka, i to 13 uzoraka brisa eksudata ili gnoja dobijenog iz perikoronarnog prostora i 10 uzoraka gnoja dobijenog iz operativne rane. Samo u 3 slučaja radilo se o monomikrobnoj flori (*Staphylococcus aureus*), a u svim ostalim uzorcima utvrđeno je prisustvo više od jedne bakterije, najviše iz grupe viridans streptokoka (*Streptococcus spp*)- u 21

uzorku, a takođe i iz grupe stafilokoka (6 uzoraka) i najserija (4 uzorka). U pet uzoraka izolovani su i anaerobni mikroorganizmi.

Od 23 analizirana uzorka, po 5 uzoraka uzeto je od ispitanika u istraživačkim grupama M i C preoperativno, od ispitanika sa lokalnim znacima inflamacije (perikoronitis) oko delimično izniklog donjeg imnjaka. Od ispitanika kontrolne grupe P uzeto je ukupno 13 uzoraka, 3 uzorka preoperativno iz perikoronarnog prostora zuba sa perikoronitisom, a 10 uzoraka iz operativne rane ispitanika sa lokalnim i opštim znacima postoperativne infekcije (Tabela 5.40).

**Tabela 5.40.** Rezultati antibiograma na uzorke ispitanika istraživačkih grupa uzete iz perikoronarnog prostora ili rane sa postoperativnom infekcijom (u grupi P)

Antibiotik	Antibiogram	Istraživačka grupa				Ukupno
	Sen/ <b>Int</b> / <b>Rez</b>	M	C	P		
		(perikoronitis)	(perikoronitis)	(perikoronitis)	(postop. inf.)	
Moksifloksacin	<b>SIR</b>	5	5	3	10	23
Cefiksim	<b>SIR</b>	5	5	2 <b>1</b>	9 <b>1</b>	23
Ampicilin	<b>SIR</b>	4 <b>1</b>	5	1 <b>2</b>	5 <b>5</b>	23
Amoksicilin	<b>SIR</b>	4 <b>1</b>	5	1 <b>2</b>	5 <b>5</b>	23
Amoksicilin/kl av.kis.	<b>SIR</b>	4 <b>1</b>	5	2 <b>1</b>	6 <b>4</b>	23
Tetraciklin	<b>SIR</b>	5	4 <b>1</b>	3	6 <b>4</b>	23
Klindamicin	<b>SIR</b>	5	4 <b>1</b>	3	8 <b>2</b>	23
UKUPNO UZORAKA		5	5	3	10	23

U sva 23 uzorka jedino kod moksifloksacina nije utvrđena rezistencija, niti povećana izloženost (Tabela 5.40). U slučajevima monomikrobne infekcije, i to u sva tri slučaja striktno patogenom bakterijom *Staphylococcus aureus*, zapažena je rezistencija na penicilin i njegove derivate (ampicilin, amoksicilin, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom), kao i metronidazol, a povećana izloženost na klindamicin. Interesantno je da je u sva tri slučaja pomenuti patogen bio osetljiv i na moksifloksacin i na cefiksim.

Niti u jednom uzetom uzorku nije zabeležena rezistencija na moksifloksacin a, izuzev u jednom slučaju oportunističkog patogena koagulaza negativnog stafilokoka, svi ostali uzorci bili

su osjetljivi i na cefiksim. Generalno, laboratorijska istraživanja su pokazala da su mikroorganizmi u uzorcima uzetim preoperativno, iz perikoronarnog prostora poluimpaktiranih umnjaka, kao i iz operativne rane sa postoperativnom infekcijom kod osoba iz grupe koja je primila placebo, bile osjetljivije i na cefiksim, a pogotovu moksifloksacin, nego na antibiotike tzv. „prve linije” odbrane, odnosno penicilin i njegove derivate, kao i na druge često korišćene antibiotike u oralnoj hirurgiji (Tabela 5.40).



## **VI DISKUSIJA**

Hirurško vađenje donjeg umnjaka zauzima značajan udeo u savremenoj oralnohirurškoj praksi i, posebno zbog tegoba koje izaziva pacijentu i mogućih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, zahteva pažljivo preoperativno planiranje i postoperativno praćenje. Ova hirurška intervencija praćena je postoperativnim tegobama koje u znatnoj meri mogu uticati na kvalitet života pacijenta. Usled traume mekih tkiva i kosti tokom operativnog zahvata razvija se inflamacijski odgovor organizma, pri kojem se oslobađaju medijatori odgovorni za pojavu inflamacijskih tegoba (bol, edem, trizmus) u operativnoj regiji. Pritiskom tkivnih ekartera u toku intervencije nastaje tkivna i limfna staza, što dodatno potencira nastanak edema u postoperativnom periodu. Uz bol i edem javlja se i otežano otvaranje usta (trizmus) usled spazma mastikatornih mišića uzrokovanog traumom tokom intervencije i naknadnim inflamacijskim, odgovorom.

Uz to, u postoperativnom toku nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, srazmerno često se javlja poremećaj u zarastanju rane nastale vađenjem zuba u njenoj prvoj i drugoj fazi, poznat pod nazivom alveolitis (ili „suva alveola”), koji se manifestuje izrazitim bolom.

Ipak, postoperativna infekcija je potencijalno najopasnija komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih umnjaka. Stoga je bojazan od takve komplikacije jedan od bitnih razloga za gotovo rutinsku profilaktičku primenu antibiotika u sklopu ove intervencije.

Nije jednostavno napraviti jasnu granicu između termina „tegoba” i „komplikacija”. Pod tegobom u postoperativnom periodu može se smatrati svaka pojava koja, na bilo koji način, remeti normalno funkcionisanje i kvalitet života, tim pre ako je reč o normalnoj (fiziološkoj) reakciji tkiva na traumu, kao što je to inflamacijska reakcija. Lawer i sar. [143] smatraju da je u proceni postoperativnih tegoba i komplikacija dosta oprečnih tumačenja, te da je potrebno razlikovati akutne reakcije traumatske etiologije (dakle, inflamaciju) od simptoma i znakova infekcije rane. Hirurško vađenje donjih umnjaka uvek uzrokuje postoperativnu traumatsku zapaljenjsku reakciju, koja se manifestuje bolom, edemom i trizmusom. Sve se to smatra normalnom reakcijom koja ne znači da se, neminovno, razvila infekcija, za koju su karakteristični svi lokalni znaci inflamacije, kao i opšti znaci infekcije.

Zbog potencijalne mogućnosti da se posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka javi i postoperativna infekcija, mnoge kliničke studije preporučuju profilaktičku primenu antibiotika u sklopu ove hirurške intervencije, što je već ranije navedeno [104-107]. Mnoge studije, međutim, zastupaju potpuno drugačiji stav, navodeći prihvatljive argumente koji ukazuju na odsustvo potrebe za primenom antibiotika u odsustvu infekcije, tim pre što primena antibiotika može imati i neželjene efekte [108-112].

Kada je u pitanju hirurško vađenje impaktiranih donjih umnjaka, nesumnjivo je da je primena antibiotika indikovana i opravdana u slučaju kada se radi već u inficiranom području, odnosno kada se poluimpaktirani donji umnjaci vade u stadijumu kada je prisutan akutni perikoronitis. Već je napomenuto da su hirurške rane, prema stepenu rizika za razvoj „kontaminacijske infekcije”, podeljene u četiri tipa, pri čemu je, uz svaki tip rana navedena učestalost moguće infekcije [66] i preporuke o eventualnoj antibiotskoj profilaksi ili terapiji. Rane posle hirurškog vađenja impaktiranih/poluimpaktiranih donjih umnjaka, autori su svrstali u drugu grupu, označivši ih kao „čiste kontaminirane rane”. I ovi autori su upozorili na povećane mogućnosti razvoja postoperativne infekcije u slučajevima inficiranih rana, pa kod „čistih kontaminiranih rana” preporučuju profilaktičku primenu antibiotika [66]. Slično zapažanje iznose i Han i sar. [11], smatrajući da čista rana ne nosi više od 3% rizika za razvoj postoperativne infekcije; međutim, u slučajevima „čistih kontaminiranih rana” kada učestalost moguće infekcije poraste na 6% do 9%, ovi autori navodeći da profilaktička primena antibiotika smanjuje učestalost postoperativne infekcije na približno 3,3% [11]. Mehrabi i sar. [144] navode da je učestalost postoperativne infekcije kod „čistih kontaminiranih” rana 10% preporučujući profilaktičku primenu antibiotika.

Profilaktička primena antibiotika izaziva kontroverze i u smislu odnosa koristi primenjenog antibiotika i mogućih sporednih efekata koje bi on mogao da izazove (izazivanje alergije ili rezistencije mikroorganizama). Dodatne kontroverze postoje i u pogledu moguće efikasnosti antibiotika na suzbijanje uobičajenih tegoba nakon hirurškog vađenja donjih umnjaka (bol, edem, trizmus i alveolitis), tegoba koje su prvenstveno inflamacijskog karaktera. Ako se ima u vidu činjenica da bi postoperativna infekcija, kod inače zdrave osobe, u svakom slučaju potencirala

odbrambenu inflamacijsku reakciju, dakle i pomenute tegobe, jasno je (ali nije dokazano) da bi profilaktička primena antibiotika mogla imati povoljan uticaj i na izraženost ovih tegoba. U većini ranije sprovedenih prospektivnih randomizovanih kliničkih istraživanja, njihov metod radabio je sličan, ali je i izbor antibiotika u tim studijama bio, takođe, sličan. U malom broju slučajeva napravljen je iskorak izvan standardno primenjivanih antibiotika, a novije generacije antibiotika, zaslužuju više pažnje, tim pre što bi drugačija farmakokinetička svojstva, kao i potencijalni antiinflamacijski i imunomodulacijski efekat, mogli veoma korisno da se ispolje u profilaksi i lečenju dentogenih infekcija, kao i postoperativnih komplikacija u orofacijalnom predelu.

Ova prospektivna, dvostruko-slepa klinička studija planirana je s ciljem da, primenom naučnog metoda rada, pokuša da razreši postojeće kontroverze upogledu profilaktičke primene antibiotika u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, ali i da ustanovi moguće prednosti primene drugih, ređe korišćenih antibiotika (moksifloksacina i cefiksima) u pomenutoj indikaciji.

### **6.1. Karakteristike istraživačkih grupa**

Da bi se verodostojno utvrdila efikasnost profilaktičke primene antibiotika za smanjenje tegoba i komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, ova studija je zamišljena kao dvostruko slepa prospektivna studija, uz korišćenje dva antibiotika, moksifloksacina i cefiksima, koji su imali istovetan izgled tableta (studijske grupe **M** i **C**) i placebo-tableta, koje su imale isti izgled kao i korišćeni antibiotici, ali bez ikakvog antibiotskog učinka (kontrolna grupa **P**). Ovakav dizajn studije imao je jednu bitnu opasnost- da će se, posle otvaranja šifarnika i svrstavanja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju u odgovarajuće istraživačke grupe, ustanoviti činjenica da su grupe slabo komparabilne u pogledu broja ispitanika u pojedinim grupama, kao i nekih osnovnih karakteristika vezanih za samu intervenciju i demografske karakteristike ispitanika.

Ipak, nakon otvaranja šifarnika, ustanovljeno je da su sve tri istraživačke grupe bile apsolutno komparabilne u pogledu broja ispitanika u svakoj pojedinoj grupi, pola ispitanika i položaja umnjaka u vilici (Tabele 5.1-5.3). Po pitanju starosti ispitanika, grupe C i P su bile u potpunosti komparabilne, što nije bio slučaj i sa grupom M, u kojoj je jedna ispitanica bila znatno starija od svih ostalih ispitanika, što je uticalo na prosečnu starost grupe M, kao i njenu komparabilnost sa ostalim grupama u pogledu ovog parametra. U više studija ustanovljeno je da je veća starost ispitanika i direktnoj srazmeri sa procentom postoperativnih tegoba [20,31,104, 145]. U skladu sa tim zapažanjima, činjenica da je procenat postoperativnih tegoba i komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka u grupi M bio upadljivo najmanji, potencira stav da ova grupa, u pogledu starosti ispitanika, nije bila nekomparabilna sa ostalim istraživačkim grupama.

Među faktorima koji se odnose na samu intervenciju hirurškog vađenja impaktiranih umnjaka, nastanak postoperativnih tegoba, verovatno, najveći uticaj ima trajanje same intervencije, što su ustanovili mnogi autori [31,34,35,62,146,147], ukazujući da je dužina trajanja intervencije u znatnoj korelaciji sa edemom, trizmusom i ukupnom količinom korišćenih analgetika. U ovom istraživanju, istraživačke grupe nisu bile idealno komparabilne ni u pogledu trajanja hirurške intervencije- u grupi M su, u proseku, intervencije najduže trajale, što ukazuje na teže operative zahvate (Slika 5.1). Ovo je interesantan nalaz, koji bi mogao da ukaže da napovoljniji postoperativni tok profilaktička primena moksifloksacina ima više uticaja od trajanja hirurške intervencije!

## **6.2. Postoperativne tegobe**

Svaka hirurška intervencija, u postoperativnom toku, izaziva inflamacijske promene u operisanom predelu [148-151], što je posebno karakteristično za hirurško vađenje impaktiranih donjih umnjaka [19,25,31,33]. Štaviše, ako neka od tih operacija „prođe” bez bola i edema u postoperativnom periodu, pogotovu ako je trajala duže i nije bila bez poteškoća, ne može se utvrditi ko je više (prijatno) iznenađen, pacijent ili terapeut! Stoga, nije čudo da se nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, u postoperativnom periodu, savetuje primena

brojnih medikamentata i postupaka za suzbijanje bola i otoka, kao i poremećaja funkcije, odnosno trizmusa [28,31-33]. Među medikamentima koji se u tom cilju koriste, u poslednje vreme, postalo je popularno i profilaktičko korišćenje antibiotika, prvenstveno iz grupe polusintetskih penicilina proširenog spektra delovanja- aminopenicilna [51,67,68,104-117,119,152-156]. Imajući to u vidu, ovo istraživanje je i zamišljeno tako da utvrdi ima li efekta profilaktička primena antibiotika (u ovom istraživanju korišćeni su moksifloksacin i cefiksim), u poređenju s placebo-tabletama, na smanjenje učestalosti i intenziteta osnovnih tegoba i komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka- postoperativnog bola, edema, trizmusa, alveolitisa, kao i postoperativne infekcije.

**Postoperativni bol** se može procenjivati na različite načine- u ovom istraživanju, intenzitet i trajanje postoperativnog bola kontinuirano je procenjivan na osnovu verbalne skale rangiranja (VRS) i broja korišćenih tableta analgetika dnevno, a na kontrolnim pregledima prvog, drugog i sedmog postoperativnog dana (pri uklanjanju šavova), ispitanici su popunjavali i vizuelnu analognu skalu (VAS) bola. Tri načina registrovanja intenziteta bola primenjena su s ciljem da se, eventualno, preporuči najprihvatljiviji način registrovanja intenziteta bola za buduća slična istraživanja. Bitno je naglasiti da među ispitanike sa postoperativnim bolom nisu uvršteni ispitanici s alveolitisom (iako je najistaknutiji simptom alveolitisa veoma jak bol), jer je alveolitis poseban klinički entitet, kojeg karakteriše specifičan lokalni nalaz u operativnoj rani na kontrolnom pregledu, čija je etiologija multifaktorijalna, još u potpunosti nepoznata, a nije samo posledica hirurške traume.

Prema našem istraživanju najveći intenzitet bola na osnovu VRS zabeležen je prvog postoperativnog dana u studijskoj grupi **C** i kontrolnoj grupi **P**, u kojoj je bol bio još nešto intenzivniji. Gotovo istovetni rezultati su zabeleženi i na osnovu VAS. Suštinski istovetni rezultati dobijeni su i na osnovu broja dnevno korišćenih analgetika, iako neki istraživači smatraju da je pacijentova odluka da uzme analgetik pogodnija za procenu intenziteta bola od numeričkih skala [26,27]. U našem istraživanju, analiza promena intenziteta bola u funkciji vremena, procenjena sa sva tri pokazatelja bila je slična za sve istraživačke grupe- razlika je bila upadljiva kada bi se poredili poslednji i prvi postoperativni dan u sve tri grupe. Dakle, intenzitet

bola je postepeno opadao, pogotovu u istraživačkim grupama C i P, što je sličan nalaz kao i u drugim istraživanjima, a što se lako može objasniti procesima uspešnog zarastanja operativne rane.

Poređenjem intenziteta postoperativnog bola na koji su se ispitanici žalili, u ovom istraživanju, uočena je jasna razlika između ispitanika pojedinih istraživačkih grupa- najpovoljniji rezultati (najmanji intenzitet postoperativnog bola) registrovani su u studijskoj grupi **M**, što je bilo i statistički značajno. Ispitanici ove grupe su i analgetike uzimali minimalno i to samo prva dva dana, sporadično i treći postoperativni dan, ali neuporedivo manje u odnosu na druge dve istraživačke grupe. Na slici 5.2 „linija postoperativnog bola” studijske grupe M, procenjena sa VRS, skoro je ravna, sa diskretnim odstupanjima od prvog do poslednjeg dana nakon hirurške intervencije. Poredeći rezultate ove studije sa drugim sličnim istraživanjima, mora se primetiti da je malo studija koristilo moksifloksacin u profilaksi dentogenih infekcija. Limeres i sar. [117] su poredili moksifloksacin sa „zlatnim standardom” (amoksicilin sa klavulanskom kiselinom), ustanovivši da moksifloksacin značajno skraćuje vreme postoperativnog oporavka ispitanika koji su bili podvrgnuti hirurškom vađenju donjih umnjaka, uz brži oporavak oralnih funkcija i smanjen intenzitet postoperativnog bola. Manjkavost ovog istraživanja bila je nedostatak kontrolne grupe koja bi primila placebo.

Većina autora u sličnim studijama, ipak, ne odustaje od „zlatnog standarda”, a dizajn je u većini istraživanja sličan, tj. sprovodi se po principu prospektivne, dvostruko-slepe, placebo kontrolisane studije. Naime, većina istraživanja ima jednu ili dve eksperimentalne (studijske) grupe u kojima se amoksicilin, sa klavulanskom kiselinom ili bez nje, primenjuje preoperativno, najčešće 1 h pre hirurške intervencije, a postoperativno se nastavlja standardni režim doziranja u trajanju od 3 do 5 dana. Španski autori, u tri različite studije, beleže statistički značajno niži intenzitet bola između grupa koje su primale antibiotsku profilaksu grupe koja je primala placebo [104,106,152]. Siddiqi i sar. [116], međutim, nisu uočili statistički značajne razlike u intenzitetu bola posle hirurškog vađenja donjih umnjaka nakon antibiotske profilakse [116]. Italijanski autori, deset godina nakon prvog istraživanja [32] ponovili su istraživanje, uz izmenjen metod rada koji je, u mnogome bio sličan našem istraživanju [155] a razlikovao se samo u ispitivanoj

populaciji (12-19 godina) i odabiru antibiotika. Utvrdili su značajnu redukciju bola, analizirajući VAS i broj dnevno korišćenih analgetika, ali i dalje ostaju u okviru „zlatnog standarda” [155]. Sličnost ove studije sa našom jeste što su sve tri istraživačke grupe imale značajan broj ispitanika starosti 18 i 19 godina, pogotovu studijska grupa C i kontrolna grupa P. Ndukwe i sar. [156] prave „iskorak” i uvode fluorohinolon III generacije levofloksacin, poredeći ga sa „zlatnim standardom” (amoksicilin sa klavulanskom kiselinom) na isti način kao i prethodne studije, s tim da ni ova studija nije imala kontrolnu grupu koja je primala placebo. Međutim, nije zabeleženo statistički značajno smanjenje intenziteta postoperativnog bola ni u jednoj od istraživačkih grupa [156]. Generalno, naše istraživanje ne izlazi iz okvira prethodno navedenih što se tiče primenjenih metoda, ali ni po dobijenim rezultatima, ukoliko izuzmemo moksifloksacin.

U našem istraživanju, intenzitet postoperativnog bola određivan je trojako- registrovanjem broja dnevno uzetih tableta analgetika koji je preporučen (ibuprofen sa paracetamolom), pomoću VRS i VAS. Osnovni cilj primene različitih metoda procene bio je da se odredi eventualna prednost neke od njih za procenu intenziteta bola u neposrednom postoperativnom periodu (prvih sedam dana). Međutim, sve tri metode procene dale su praktično istovetne rezultate, zbog čega bi se, za buduća slična kratkoročna istraživanja intenziteta bola, VRS mogla preporučiti kao najprikladnija i najjednostavnija metoda procene. VAS je prikladnija za dugoročna istraživanja hroničnih bolnih stanja jer se izbegava subjektivno poređenje sa prethodno obeleženim mestom na skali, ali se kod kratkoročnih istraživanja, kao što je bilo naše istraživanje, ova prednost gubi. Pri tom, ispitanicima je mnogo jednostavnije objasniti popunjavanje tekstualne skale kao što je VRS, koju mogu da popunjavaju kod kuće, kontinuirano u postoperativnom periodu, nego VAS, koju treba da popune samo na kontrolnim pregledima. Iako neki autori preporučuju da se za procenu intenziteta bola koristi broj dnevno korišćenih tableta analgetika [26,27,155], čini se da ova preporuka ima osnovnu manjkavost u činjenici da različiti ispitanici daju prednost različitim analgeticima, pa se teško može sa sigurnošću porediti njihov efekat (čak i kada se preporučí neki određeni analgetik, ne može se sa sigurnošću odrediti da li su ispitanici u potpunosti sledili date preporuke). Stoga, na osnovu rezultata ovog istraživanja, VRS bi mogla biti preporučena za ovakva istraživanja jer pruža zadovoljavajući rezultat, a najjednostavnija je za primenu.



**Postoperativni edem** je, kao i bol, posledica hirurške trume i lokalne zapaljenjske reakcije, koja je zapravo kaskada biohemijskih i ćelijskih reakcija, u kojima učestvuju brojni faktori. Postoperativni bol i edem su sigurno u neposrednoj vezi, ali intenzitet bola i veličina edema ne moraju da budu povezani. U našem istraživanju moguće povoljne profilaktičke primene moksifloksacina i cefiksima na razvoj edema nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, postoperativni edem je određivan merenjem razdaljine u tri pravca, između referentnih tačaka spoljašnji ugao oka-ugao donje vilice, tragus-ugao usana i tragus-vrh brade. Merenja su izvedena na kontrolnim pregledima prvog, drugog i sedmog postoperativnog dana, a ove vrednosti su upoređivane sa odgovarajućim vrednostima izmerenim preoperativno. Rezultati (prikazani u tabelama 5.17, 5.22 i 5.27) ukazuju da je postojala statistički značajna razlika, bez obzira na pravac između referentnih tačaka između studijskih grupa u poređenju sa kontrolnom grupom, a da je, na svim kontrolnim merenjima, postoperativni edem bio najmanji kod ispitanika istraživačke grupe koji su primali moksifloksacin (slike 5.4, 5.5 i 5.6). U svim istraživačkim grupama vrhunac postoperativnog edema odgovara periodu između prvog i drugog dana nakon hirurške intervencije, ali su ispitanici studijske grupe M ispoljavali gotovo pri svim merenjima statistički značajno manji edem. Sedmog postoperativnog dana, vrednosti merenog odstojanja bile su približne preoperativnim merenjima u ispitanika grupe M, ali su razlike u odnosu na odstojanja merena u drugim istraživačkim grupama bila manje izrazita. U jedinom istraživanju koje nam je bilo dostupno među literaturnim podacima, u kojem je primenjivan moksifloksacin u ovoj indikaciji, postoperativni edem nije uziman u razmatranje [117]. U ostalim istraživanjima, posle primene amoksicilina ili amoksicilina sa klavulanskom kiselinom, neki autori ukazuju naznačajnu redukciju postoperativnog edema [106,156], dok drugi autoriovakav povoljan efekat nisu zapazili [116,152,155]. Istraživanje Bortoluzzi i sar. [51] posebno je zanimljivo u pogledu postoperativnog edema. Naime, ovi autori su kombinovali amoksicilin sa deksametazonom, koji ima dokazano antiedemsko delovanje, bilo da se primenjuje preoperativno ili postoperativno [157,158]. Ipak, nije potvrđena statistički značajno manja vrednost postoperativnog edema između ispitivanih grupa, čak ni u odnosu na grupu koja je primala placebo [51].

U našem istraživanju, postoperativni edem meren je u tri pravca, korišćenjem pet referentnih tačaka (ugao donje vilice, spoljašnji ugao oka, tragus ušne školjke, ugao donje usne i vrh brade). Slika 5.7 grafički prikazuje varijabilnosti merenja postoperativnog edema korišćenjem sva tri pravca, ukazujući da su u sve tri istraživačke grupe najveća odstojanja zabeležena na pravcu između referentnih tačaka tragus-ugao donje usne. I u drugim istraživanjima postoperativni edem posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka meren je iz više pravaca i sa sličnim rezultatima [30,31,159]. Stiče se utisak da merenje postoperativnog edema iz više pravaca nije svrsishodan postupak i da predstavlja gubitak vremena. Marković i Todorović [33] su merili preoperativno odstojanje samo između referentnih tačaka tragus-vrh brade i upoređivali ga sa postoperativno izmerenim vrednostima, koristeći modifikovanu *Carillo*-vu formulu za izračunavanje postoperativnog koeficijenta edema [141]. Naše istraživanje ukazuje da je za merenje postoperativnog edema nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka dovoljno koristiti samo referentne tačke tragus i vrh brade, odnosno odstojanje između ovih tačaka.

**Postoperativni trizmus** je, takođe, odraz inflamacijske reakcije na mestu hirurške traume i ukazuje na poremećaj funkcije mišića za žvakanje. Veći postoperativni edem i veći intenzitet postoperativnog bola trebalo bi da prati i izraženiji trizmus. Treba imati u vidu činjenicu da trizmus, sam po sebi, pa ni udružen sa intenzivnim bolom i edemom, ne ukazuje na postoperativnu infekciju, već samo na inflamaciju, kao odbrambenu reakciju organizma.

Stepen trizmusa određivan je merenjem interincizalnog razmaka na kontrolnim pregledima prvog drugog i sedmog postoperativnog dana. Vrednosti zabeležene na kontrolnim pregledima upoređivane su sa vrednostima izmerenim preoperativno. U našem istraživanju, statističkom komparacijom stepena postoperativnog trizmusa između bazične vrednosti interincizalnog razmaka i vrednosti izmerenih na kontrolnim pregledima, trizmus je prvog i drugog postoperativnog dana bio značajno manji u studijskoj grupi M, i u odnosu na drugu studijsku grupu (C) i u odnosu na kontrolnu grupu (P). I u studijskoj grupi C, stepen postoperativnog trizmusa bio je statistički značajno manji u odnosu na grupu P prvog i drugog postoperativnog dana. Sedmog postoperativnog dana, vrednosti merenog odstojanja bile su približne bazičnoj

referentnoj vrednosti kod ispitanika grupe M, a razlike u odnosu na odstojanja merena u drugim istraživačkim grupama bile su manje izražene (Tabela 5.30).

Limeres i sar. [117] u kliničkom istraživanju koje poredi moksifloksacin sa „zlatnim standardom” u profilaksi dentogenih infekcija ističe da je u smislu oporavka oralnih funkcija moksifloksacin efikasniji od amoksicilina sa klavulanskom kiselinom, što potvrđuju i rezultati našeg istraživanja, ali u poređenju sa drugim  $\beta$ -laktamskim antibiotikom- cefiksimom. Sintagmom „oralna funkcija”, između ostalog, označena je mogućnost otvaranja izatvaranja usta. Naime, ispitanici koji su primali moksifloksacin već sudrugog postoperativnog dana mogli normalno da održavaju oralnu higijenu, a već su se na prelasku trećeg u četvrti postoperativni dan vraćali na normalan režim ishrane. U drugim studijama, u vezi trizmusa, zaključci su, kao u slučaju bola i edema podeljeni [32,108,152,155,156].

**Alveolitis** je veoma neprijatna postekstrakciona komplikacija zbog izuzetno jakog bola kojim se manifestuje, a posebno je karakterističan za postoperativni tok nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka. Iako etiologija alveolitisa nije u potpunosti poznata, generalno se smatra da nastaje zbog poremećaja metabolizma u prethodno stvorenom koagulumu u ekstrakcionoj rani i pojačane fibrinolitičke aktivnosti (iako nije sa sigurnošću poznato zbog čega se javlja ta pojačana fibrinolitička aktivnost).

U ovom istraživanju, ukupna učestalost alveolitisa nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka bila je blizu 13%, što je u skladu sa do sada objavljenim rezultatima [41,160,161]. Međutim, interesantno je da je daleko najveći procenat alveolitisa zabeležen u kontrolnoj grupi (u 25% slučajeva), dok je približno upola manje zabeleženo među ispitanicima koji su koristili cefiksim. Među ispitanicima koji su koristili moksifloksacin (studijska grupa **M**) nije zabeležen niti jedan slučaj alveolitisa! Ovaj rezultat, zaista, nije jednostavno objasniti, osim da se pretpostavi da moksifloksacin, na neki način, inaktiviše neki od mikroorganizama koji su sposobni da unutar alveole izvađenog zuba izazovu fibrinolizu. Ovu pretpostavku, međutim, moguće je dokazati (ili opovrgnuti) tek dodatnim istraživanjem.

### 6.3. Postoperativna infekcija

Iako je postoperativna infekcija posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka srazmerno retka komplikacija, to je, verovatno najteža moguća komplikacija ove intervencije u postoperativnom periodu. Čak i kada preoperativno postoje znaci lokalne infekcije oko poluimaktiranog umnjaka (najčešće zbog perikoronitisa), postoperativna infekcija nije izgledan ishod jer se vađenjem umnjaka uspostavlja efikasna drenaža, a dodatna primena antibiotika u tim slučajevima još više umanjuje mogućnost nastanka postoperativne infekcije koju, pored lokalno prisutnih znakova inflamacije (bol, edem i trizmus), karakterišu i opšti znaci infekcije koji su posledica intoksikacije produktima prisutnih mikroorganizama.

Podaci o učestalosti infekcije posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka variraju u zavisnosti od metoda njene procene. Iako Lacasa i sar. [152], pozivajući se na pregledne radove, beleže da učestalost postoperativne infekcije može da ide i do 27%, ovako visoka prevalencija proizašla je iz metoda procene utvrđenih pre više od 30 godina, te se stoga ne mogu uzeti za relevantne [162,163]. Prema većini autora prevalencija postoperativne infekcije je znatno niža i iznosi od 0,8% do 10,3% [58-63,119]. Rečju, učestalost infekcije posle hirurškog vađenja umnjaka nije tako visoka, ali infekcija je najozbiljnija komplikacija posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka.

U našem istraživanju, ukupna učestalost postoperativnih infekcija bila je 6,4%, što u komparaciji sa drugim istraživanjima, ukazuje na srazmerno visoku učestalost ove postoperativne komplikacije [104-106,108,110-112,152-156]. Veoma zanimljivo, ali u našem istraživanju nije registrovana ni jedna *de novo* infekcija, odnosno, u svim slučajevima je postoperativna infekcija nastala kod ispitanika kod kojih je, preoperativno, postojao perikoronitis i u svim slučajevima u kontrolnoj grupi ispitanika, odnosno u grupi koja nije profilaktički primala antibiotike. Kada se razmatra učestalost postoperativne infekcije samo u ovoj grupi ispitanika, ona je iznosila čak 19,2%, što je zaista visok procenat postoperativnih infekcija. Ovo govori u prilog efikasnosti profilaktičke primene antibiotika u smislu suzbijanja ove postoperativne komplikacije.

U poređenju sa drugim studijama koje su istraživale postoperativnu profilaktičku primenu antibiotika peroralnim putem, jedino se u studiji López-Cedrúna i sar. [106], bez rezerve, preporučuje primena amoksicilina. Slične zaključke su izveli Halpern i Dodson [105], ali uz intravensku primenu antibiotika, koja je svakako neprikladna za rutinsku primenu iz razumljivih razloga. Interesantno je da Lacasa i sar. [152], i pored statistički očigledne redukcije postoperativne infekcije nakon primene amoksicilina sa klavulanskom kiselinom, rutinsku profilaktičku primenu antibiotika preporučuju samo u slučajevima kada se primenjuje osteotomija. Ipak, sve sprovedene studije su nepodeljene u oceni da sistemska preoperativna i postoperativna primena antibiotika smanjuje rizik od nastanka postoperativne infekcije, potencijalno najteže komplikacije posle hirurškog vađenja donjih umnjaka. Ali, činjenica je da ne postoji jasna saglasnost po pitanju rutinske profilaktičke primene antibiotika, pogotovu kod mladih, odraslih i zdravih osoba.

#### **6.4. Efekti profilaktičke primene antibiotika**

Pitanje profilaktičke primene antibiotika još uvek izaziva određene nedoumice, prvenstveno u smislu odgovora na pitanje u kojoj je meri to svrsishodno. Naime, nepotrebna primena antibiotika nije bez mogućih negativnih posledica (razvoj rezistentnih vrsta mikroorganizama, pojava alergije), što ističe važnost procene pravih indikacija za antibiotsku profilaksu, tim pre što hirurško vađenje impaktiranih ili poluimpaktiranih donjih umnjaka podrazumeva hiruršku traumu na već kontaminiranom području (usna šupljina), te postoje uslovi za nastanak naknadne infekcije. Ovo se posebno odnosi na slučajeve težih i zahtevnijih operativnih procedura (rad borerima u kosti, pri čemu se kost, i pored hlađenja, donekle zagreva, što remeti lokalnu cirkulaciju). Sve su to razlozi da se u savremenoj oralnohirurškoj praksi antibiotici često rutinski prepisuju u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka.

U našem istraživanju, koje je dizajnirano kao dvostruko-slepa studija, postoperativna infekcija razvila se samo u kontrolnoj grupi (u kojoj nisu primenjivani antibiotici već placebo-tablete), i to samo kod ispitanika kod kojih je perikoronitis (odnosno lokalna infekcija) postojala i pre hirurške intervencije. Drugim rečima, postoperativna infekcija se javila na temelju prethodno

postojeće inflamacije i infekcije, odnosno u slučajevima koji bi se mogli opisati kao kontaminirane rane [66].

Kotarac Knežević [164] je 2014. godine sprovedla kliničko istraživanje slično našem i pratila je uticaj primene jedne preoperativne doze amoksicilina na pojavu komplikacija pole hirurškog vađenja donjih umnjaka kod ispitanika koji su, prethodno, imali perikoronitis ili ne. U zaključku, autorka navodi da je potvrđena naučna hipoteza da se profilaktička primena antibiotika može preporučiti kao rutinski postupak u slučajevima kontaminiranih rana, tj. operativnih rana kod kojih je inflamacija postojala i pre hirurškog postupka.

Generalno, ne može se osporiti povoljan efekat primene antibiotika na smanjenje učestalosti postoperativne infekcije u slučajevima prethodno postojećeg perikoronitisa. Međutim, postavlja se pitanje da li je, i u kojoj meri, opravdana njihova rutinska primena kod „čistih kontaminiranih” rana, dakle u sklopu operacija u usnoj šupljini kod odraslih, mladih i zdravih osoba, gde prethodno nije postojala inflamacija ili infekcija.

Povoljan uticaj antibiotika (u našem istraživanju moksifloksacina i cefiksima) na suzbijanje nastanka postoperativne infekcije mogli smo da očekujemo, ali rezultati su pokazali da su i znaci inflamacije (bol, edem, trizmus) bili slabije izraženi u studijskim grupama koje su primale jedan od pomenutih antibiotika u odnosu na kontrolnu grupu (koja je primala placebo-tablete). Postavlja se pitanje u kojoj meri bi ovakav rezultat bio posledica antimikrobnog dejstva primenjenih antibiotika, ili je to posledica isključivo antiinflamacijskog efekta, koji je takođe poznat. Primera radi, poznato je da su matriksne metaloproteinaze (u daljem tekstu MMP) odgovorne za degradaciju kolagena, doprinoseći, na taj način, resorpciji kosti kod parodontopatije. Bezerra i sar. [165] su dokazali da sub-antimikrobne doze doksiciklina inhibišu stvaranje MMP, smanjujući tako inflamacijsku reakciju u kosti. Moreira i sar. [166] nedavno su upoređivali upravo niske doze doksiciklina, u okviru suzbijanja inflamacijskih tegoba posle hirurškog vađenja donjih umnjaka i pokazali povoljan efekat. S tim u vezi, utvrđeno je da fluorohinoloni, pogotovu, moksifloksacin, poseduju imunomodulacijski efekat inhibišući adherenciju bakterija, sprečavajući oslobađanje proinflamacijskih medijatora i potpomažući

fagocitozu [167]. Singh i sar. [168] su dokazali da moksifloksacin smanjuje sekreciju određenih tipova MMP, ključnih za razvoj inflamacijske reakcije.

Koliko je antibiotski profilaktički efekat moksifloksacina mogao da utiče na to da intenzitet postoperativnog bola ili veličina postoperativnog edema, u studijskoj grupi koja je profilaktički dobila moksifloksacin, budu manji i kako taj mehanizam objasniti? Ako se razmatra uticaj nesteroidnih antiinflamacijskih lekova (NSAIL) ili glukokortikosteroida, jasno je da se može očekivati antiinflamacijsko delovanje. Ali kako dokazati da jedan antiinfektivni lek ispoljava potencijalno analgetički i antiedemski efekat?!

Svaka trauma mekih i koštanog tkiva izaziva akutnu inflamacijsku reakciju i mobilizaciju plejade ćelija imunskog sistema. U ovom mehanizmu lokalne odbrane, različiti inflamacijski medijatori imaju složenu ulogu- proinflamacijski citokini (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  i drugi), propagiraju inflamaciju u tkivima pogođenim traumom. Dokazano je da inflamacijski citokini IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  imaju kapacitet da aktiviraju sekreciju prostaglandina [169,170]. Zhou i sar. [171] u preglednom radu beleže da IL-6 ima ključnu ulogu u patogenezi inflamacijskog bola. Dalhoff i Shalit [172] analizirali su kliničke efekte fluorohinolona na sintezu citokina. Između ostalog, zaključuju da fluorohinoloni, pogotovu moksifloksacin, poseduju antiinflamacijski efekat, utičući na produkciju IL-1, TNF- $\alpha$  i IL-6. Navedenim antiinflamacijskim efektima moksifloksacina može se objasniti njegov povoljan uticaj na suzbijanje inflamacijskih tegoba posle hirurškog vađenja donjih umnjaka (bol, edem i trizmus), što je zapaženo i u našem istraživanju.

Da bi određeni stavovi bili procenjeni, trebalo bi da se upoređuju iskustva bazirana na istim ili bar sličnim istraživačkim metodama i kriterijumima, što je vrlo teško jer su metode i kriterijumi procene rezultata kliničkih istraživanja neujednačeni i često se dosta razlikuju. Postavlja se pitanje parametara na osnovu kojih će se izvoditi zaključci o mogućim efektima profilaktičke primene antibiotika na neometani postoperativni tok nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka.

Pri tom, otvaraju se i pitanja važnosti drugih faktora za nastanak postoperativnih tegoba i komplikacija, koje parametre smatrati važnim za procenu koristi antibiotske profilakse i jesu li neki od praćenih parametara potpuno nevažni za donošenje bilo kakvih zaključaka. Veoma je bitno i razlikovati inflamacijske reakcije i komplikacije od postoperativne infekcije, što u mnogim studijama nije potpuno jasno odvojeno. Takođe, bitno je i odabrati i procenjivati studije sa dobro osmišljenim dizajnom, gde su, inače provereni metodi, dosledno sprovedeni.

Primeru radi, australijski autori 2005. godine, nisu pronašli naučne dokaze o smanjenoj učestalosti postoperativne infekcije i alveolitisa, kada su antibiotici primenjeni profilaktički kod zdravih ispitanika podvrgnutih hirurškom vađenju donjih umnjaka [143]. Suprotno tome, Ren i Malmstrom [55], u meta-analizi kontrolisanih kliničkih istraživanja, navode da preoperativna primena antibiotika smanjuje učestalost i postoperativnih infekcija i alveolitisa. Autori su analizirali kvalitet dizajna studija koje su uvrstili u meta-analizu, vrstu antibiotika i vreme doziranja. Pri tom, pokazalo se da su polusintetski penicilini širokog spektra delovanja i metronidazol bili podjednako efikasni u smanjenju učestalosti alveolitisa, ali su penicilini bili efikasniji od metronidazola u suzbijanju postoperativne infekcije [55]. Susarla i sar. [173] su, 2011. godine, procenjivali način primene penicilina, odnosno klindamicina u cilju sprečavanja infekcije nakon vađenja donjih umnjaka. Za zdrave pacijente, autori su preporučili jednu intravensku dozu penicilina ili klindamicina, ili peroralno preoperativnu i postoperativnu primenu antibiotika tokom dva do sedam dana. Oomens i Forouzanfar [174] i Piecuch [175] su, u preglednim radovima, zapazili heterogenost u dizajnu uključenih studija i načinu primene antibiotika. Kada se sve napred navedeno uzme u obzir, proizilazi sumnja da kvalitetni naučni dokazi ne moraju nužno podrazumevati i snažne preporuke, kao i da „snažne” preporuke mogu proizaći iz dokaza niskog kvaliteta. Rečju, čak i kada se, primenom naučnog metoda, statistički utvrde dokazi o efikasnosti antibiotske profilakse, mora se utvrditi njihov klinički značaj procenom odnosa željenih i neželjenih efekata, pre nego što je data bilo kakva preporuka, što su nagovestili i drugi autori [176]. Da bi se izveo zaključak da statistički značajan rezultat istraživanja poseduje i kliničku značajnost, studija mora da uporedi, primeru radi, kvalitet života



pacijenta, neželjene efekte ili druge nedostatke kao mere ishoda i da, u odnosu na što veći broj kriterijuma, izbalansira prednosti i nedostatke preporučenog postupka [173].

Razmatrajući pitanje svrsishodnosti profilaktičke primene antibiotika nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, Ramos i sar. [177] su, prema „PICO” formatu (pacijent, intervencija, poređenje, ishodi) medicine zasnovane na dokazima, jasno definisali kriterijume pretrage elektronskih indeksnih baza i baza punog teksta, ali i kriterijume koje publikovano kliničko istraživanje treba da ispuni da bi ušlo u analizu. Pri tom, akcenat je stavljen na: postupak randomizacije i dvostruko slepi dizajn istraživanja, te postojanje/odsustvo kontrolne placebo istraživačke grupe, a posebno je opservirana pristrasnost, tj. koliko su različite predrasude mogle da imaju uticaj na istraživača u donošenju zaključaka. U kvalitativnu analizu uključeno je 21 randomizovanih, dvostruko-slepih placebo-kontrolisanih prospektivnih kliničkih istraživanja, u vremenskom periodu od 1980. do 2015. godine. U zaključku meta-analize, autori navode da primena penicilina i njegovih derivata i metronidazola smanjuje rizik od inflamacijskih komplikacija, ali autori izražavaju sumnju u povoljan odnos koristi i rizika primenjenih antibiotika kod odraslih zdravih ispitanika [177].

Isti autori, u meta-analizi, razmatrali su i efekte profilaktičke primene antibiotika „zlatnog standarda”- amoksicilina i amoksicilina sa klavulanskom kiselinom [178]. Od 65 publikovanih kliničkih studija koje su sprovedene u sklopu navedene hirurške intervencije, samo 10 su uzeli u razmatranje, navodeći vrlo precizno kriterijume koji kvalifikuju sprovedene studije, odnosno diskvalifikuju druge za izvođenje relevantnih zaključaka i preporuka. U zaključku meta-analize, autori navode da profilaktička upotreba amoksicilina ne smanjuje značajno rizik od alveolita i postoperativne infekcije posle hirurškog vađenja donjih umnjaka; pri tom, iz zaključka, nisu izuzete ni uobičajene inflamacijske tegobe posle ove intervencije [178]. Kao što se vidi, rezultati dve meta-analize istih autora o vrednostima antibiotske profilakse prilikom hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, mogu izazvati konfuziju jer rezultati jedne opovrgavaju rezultate druge! Tako, oprečnim zaključcima, potenciraju se postojeće kontroverze, tj. oralnim hirurzima se ostavlja da sami, po sopstvenom uverenju, procene da li, u sklopu hirurškog vađenja donjih umnjaka, treba profilaktički primenjivati antibiotike ili ne. Pri tom, u razmatranju profilaktičke

primene antibiotika u navedenoj indikaciji, ne treba razmatrati samo amoksicilin (sa klavulanskom kiselinom ili bez nje) i metronidazol.

U pomenutim meta-analizama, bitan faktor bio je procena odnosa postignute koristi od primenjene terapije i potencijalnih rizika koje ona nosi (mogućnost neželjenih reakcija, toksičnih efekata i razvoja bakterijske rezistencije). Bakterijska rezistencija, danas, jedan je od značajnih javnozdravstvenih problema. Generalno govoreći, upitno je da li je primena jedne preoperativne doze i nekoliko postoperativnih doza, bilo kog antibiotika, može proizvesti bakterijsku rezistenciju ili bilo koju od navedenih uzgrednih neželjenih reakcija koja bi mogla da se uporedi sa opasnostima razvoja postoperativne infekcije? Sa aspekta pacijenta, ukoliko postoji realna osnova da se postoperativni tok ne komplikuje, tj. da se spreči mogućnost komplikacija, samim tim i ublaže tegobe, čini se da će velika većina pacijenata prihvatiti predlog primene antibiotika kao koristan, a ne kao rizičan.

Mnogi autori sproveli su prospektivna, placebo-kontrolisana klinička istraživanja, sa sličnim metodom rada, a najveći broj istraživanja imao je jedan zajednički sadržalac: antibiotik u studijskoj grupi bio je amoksicilin (sa klavulanskom kiselinom ili bez nje), primenjen jednom preoperativnom dozom ili tri do pet dana postoperativno. Zaključci se, uglavnom, svode na konstataciju dane postoji dovoljno dokaza za rutinsku primenu ovih antibiotika u navedenoj indikaciji, jer korist od primenjene profilakse ne premašuje rizik od sporednih efekata antibiotika [112,116,153,154]. Pri tom, po pravilu, navodi se da „istraživanja treba nastaviti u istom smeru”!

Lang i sar. [179] beleže, čak, 42 različita protokola primene antibiotika nakon hirurškog vađenja umnjaka. Cervino i sar. [114] su, nedavno, predložili modifikovani protokol koji se, opet, bazira na primeni amoksicilina ili amoksicilina sa klavulanskom kiselinom pre i posle intervencije, ali su, opet, mnoga pitanja ostavili otvorenim, bez odgovora. Promenjen je samo dozni režim i trajanje primenjenog antibiotskog režima, dakle ništa suštinsko. Štaviše, autori su postavili su pitanje „da li postoji prihvatljiva alternativa amoksicilinu” [114].

Sisalli i sar. [180] prvi put porede amoksicilin sa klavulanskom primenjen peroralno i jedan cefalosporin III generacije u ovoj indikaciji- ceftazidim, koji se primenjuje isključivo

parenteralno (intravenski ili intramuskularno). Statističkom komparacijom su utvrdili da ne postoje značajne razlike u smislu povoljnog uticaja pomenutih antibiotika na suzbijanje postoperativnih inflamacijskih tegoba, tj. da je povoljan uticaj nesporan, ali postoji signifikantna razlika u ceni ova dva antibiotika. Naime, kompletna terapija amoksicilinom sa klavulanskom kiselinom košta kao jedna doza ceftazidima primenjog intramuskularno ili intravenski. Takođe, ističu, da je način primene ceftazidima najveći problem za rutinsku administraciju u stomatološkoj praksi, te da bi tu trebalo iznaći sličnu alternativu, uz konstataciju da ceftazidim predstavlja odličnu alternativu amoksicilinu sa klavulanskom kiselinom u dentoalveolarnoj hirurgiji uopšte, kod pacijenata koji su alergični na peniciline [180].

Ceftazidim i cefiksim (koji je korišćen u našem istraživanju) pripadaju istoj generaciji cefalosporina, imaju identičan spektar delovanja, ali velika prednost cefiksima jeste, svakako, peroralni način primene, koji je prihvatljiviji za pacijente. Štaviše, cefiksim je prihvatljiviji za pacijente ne samo zbog načina primene (peroralni i to samo jednom dnevno), već i cene terapije, koja je slična ceni amoksicilina sa klavulanskom kiselinom. Rodrigues i sar. [67], u preglednom radu, navode da je efekat amoksicilina ispitivan u 11 kliničkih studija, a amoksicilina sa klavulanskom kiselinom u 7; slede klindamicin (5), azitromicin (3), metronidazol (3), penicilin (2), ampicilin (1), cefazolin (1), ceftazidim (1) i moksifloksacin (1). Što se tiče načina primene, u 23 slučaja autori su zabeležili peroralni način primene, a samo u 4 slučaja parenteralni. U pogledu intervala doziranja, u 9 kliničkih studija antibiotici su administrirani jedan sat vremena pre intervencije, a u 3 studije dva sata pre početka hirurške intervencije. U 8 studija, beleži se i postoperativna administracija u trajanju od 5 dana (kao i u našoj studiji), a čak u 11 kliničkih studija antibiotici su korišćeni samo 3 do 4 dana u postoperativnom periodu.

Znatno više istraživanja o sistemskoj primeni moksifloksacina sprovedeno je u sklopu konzervativnog lečenja akutnih dentogenih infekcija. Interesantni su rezultati preliminarne kontrolisane kliničke studije o efikasnosti moksifloksacina u odnosu na kombinaciju klindamicina sa ceftriaksonom, cefalosporinom III generacije (koji se primenjuje isključivo parenteralno), u lečenju infekcija orofacijalne regije [123]. Rezultati su pokazali da su pacijenti

tretirani moksifloksacinom proveli kraće u bolnici ( $7\pm 1,6$  dana) u poređenju sa pacijentima lečenim kombinacijom klindamicin/ceftriakson ( $8,4\pm 1,8$  dana).

Dukić i sar. [181] su kod pacijenata sa parodontopatijom ispitivali efikasnost kauzalne terapije i kombinacije amoksicilina i metronidazola u poređenju sa cefiksimom, koji do sada nije primenjivan kod te kategorije pacijenata. Došli su do zaključka da je dodatna primena amoksicilina u kombinaciji sa metronidazolom ili cefiksima, u ovoj indikaciji, dovela do statistički visokoznačajnog poboljšanja praćenih parametara GI (*gingival index*, eng.) i BOP (*bleeding on probing*, eng.), pri čemu je cefiksim bio efikasniji od kombinacije amoksicilin/metronidazol u odnosu na parametar GI. Istraživanje grupe autora sa Klinike za stomatologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu i te kako je uticalo da, u našem istraživanju, ispitamo cefiksim u ovoj indikaciji.

Tokom studije uočeni su i izvesni nedostaci. Postavljeni model ispitivanja podrazumevao je dobijanje subjektivnih informacija, što se prvenstveno odnosi na intenzitet bola. Osećaj bola je vrlo subjektivna senzacija koju je teško izmeriti odnosno objektivizovati s obzirom na to da svaka osoba bol oseća na drugačiji način. Pojedincima je bol umerenog intenziteta nepodnošljiv, dok je drugima zanemarljiv. Isto se odnosi i na broj dnevno korišćenih tableta analgetika. Određeni broj pacijenata ih u potpunosti izbegava, dok ih izvestan broj uzima pri osećaju bola najmanjeg intenziteta. U toku istraživanja merenje veličine edema i stepena trizmusa vršeno je manuelno, upotrebom fleksibilnog lenjira i rezultati su bili očitavani *ad oculi*, što predstavlja relativno nepreciznu metodu. Ipak, jednostavnost ovakvog metoda rada usloвила je njegovu rutinsku primenu u mnogim sličnim istraživanjima.

Veoma je bitno naglasiti da u našem istraživanju nije bila zabeležena niti jedna uzgredna neželjena reakcija vezana za korišćene antibiotike, što nije bio slučaj sa nekim drugim istraživanjima, kada su korišćeni antibiotici „zlatnog standarda” ili njihovi zamenici [104,105,108,114,119,152,182], kao i u jedinom istraživanju u kome je, u ovoj indikaciji, korišćen moksifloksacin [117].

Među tim neželjenim reakcijama, navode se i neke bezazlene, kao što su gastrointestinalne reakcije mučnina i nagon na povraćanje, ali i ozbiljnije, poput dijareje. U literaturi se procenjuje da je 10% do 25% pacijenata lečenih amoksicilinom sa klavulanskom kiselinom razvilo dijareju, u poređenju sa 2% do 5% onih koji primaju druge antibiotike, uključujući fluorohinolone [183]. Infekcija *clostridium difficile* čini većinu slučajeva kolitisa povezan sa antibiotskom terapijom. Klindamicin, penicilini proširenog spektra i cefalosporini su antibiotici koji najčešće uzrokuju bujanje klostridija i kolitis [184]. Kada su u pitanju fluorohinoloni, odnosno moksifloksacin, u nekim istraživanjima je zapažena pojava glavobolja, kao i zapaljenje tetiva [117,152]. U ovom istraživanju, posle profilaktičke primene moksifloksacina i cefiksima na način kako je opisano, kao što je već rečeno, nije zapažena niti jedna neželjena reakcija.

#### **6.5. Antibakterijski efekti moksifloksacina i cefiksima (nalazi antibiograma)**

Mnogi antibakterijski lekovi omogućavaju efikasnu borbu protiv brojnih infekcija. Međutim, njihova neracionalna i nekritička primena znatno je umanjila njihovu delotvornost i to naročito onih koji imaju najmanje uzgrednih neželjenih dejstava. Stoga je, već u problemu ovog istraživanja, istaknuta potreba za iznalaženjem ne samo novih klasa antibiotika, već i za naučnim verifikovanjem novih pristupa terapiji, koji bi podrazumevali reviziju i modifikaciju postojećih stavova vezanih za primenu antibiotika. Iako je naše istraživanje dizajnirano da ispita profilaktički efekat moksifloksacina i cefiksima u sklopu hirurškog vađenja donjih umnjaka bazirajući se na praćenju kliničkih parametara u toku postoperativnog perioda, bez laboratorijskih istraživanja, ono ne bi bilo potpuno.

Ako su kriterijumi procene rezultata kliničkih istraživanja neujednačeni, kao što je konstatovano, te ih je teško objektivizovati, suština laboratorijskih istraživanja bila je da nam, objektivno, pruži odgovor na pitanja osetljivosti mikroorganizama izazivača oralnih infekcija na antibiotike, kako one koji su korišćeni u ovom istraživanju tako i na antibiotike koji predstavljaju „zlatni standard”.

Moksifloksacin je, od strane mnogih autora, označen kao antibiotik koji je realna terapijska alternativa postojećim antibioticima koji se uveliko primenjuju u oralnoj i maksilofacijalnoj

hirurgiji [123,124]. Sobottka i sar. [123] su, na osnovu mikrobiološke analize uzoraka dobijenih iz dentogenih apscesa, izolovali 205 bakterija (134 aerobne i fakultativno anaerobne i 71 striktno anaerobne), zaključivši da dentogene infekcije ne nastaju samostalnim već udruženim delovanjem bakterija (polimikrobna infekcija). U prospektivnoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji, koju su sprovedi Cachovan i sar. [128], utvrđeno je da je moksifloksacin, u poređenju sa klindamicinom, pokazao značajnu redukciju bola i brže smirivanje tegoba u lečenju dentogenih infekcija. *In vitro* testovi su pokazali da je najveći procenat (98%) izolovanih bakterija bilo senzitivno na moksifloksacin i amoksicilin sa klavulanskom kiselinom (96%). Interesantno je da je, pri tom, moksifloksacin bio efikasan protivu više od 90% izolovanih obligatnih anaeroba, dominantno *Prevotella spp.*

Warnke i sar. [185] su u istraživanju koje su sprovedi na 94 pacijenta sa dentogenim apscesom izolovali 517 mikroorganizama, a u 98% slučajeva ustanovljeno je da se radi o polimikrobnoj infekciji. Na moksifloksacin je bilo senzitivno 99% identifikovanih aerobnih/fakultativno anaerobnih i 96% obligatno anaerobnih bakterija. Senzitivnost na penicilin bila je znatno niža (61% i 79%). Al-Nawas i sar. [186] su u prospektivnom pilot istraživanju koje su sprovedi, poredili intravensku primenu moksifloksacina i amoksicilina sa klavulanskom kiselinom (1 g) u tretmanu teških dentogenih infekcija kod 21 hospitalizovanog ispitanika. U mešovitoj aerobno-anaerobnoj bakterijskoj flori najmanje jedan od patogena bio je rezistentan na peniciline kod 50% ispitanika, a bila je primetna stopa porasta rezistencije i na klindamicin. Zbog visoke tkivne penetracije i koncentracije u koštanom tkivu, moksifloksacin je pokazao obećavajuće rezultate, uz preporuku, da bi, u budućnosti, trebalo nastaviti klinička istraživanja na većem uzorku ispitanika [186].

Kod pacijenata sa lezijama endokarda, takođe, je razmatrana mogućnost proširenja liste potencijalnih zamenika penicilina i njegovih derivata. Diz Dios i sar. [101] su 2006. godine zaključili da amoksicilin i dalje predstavlja antibiotik izbora kod pacijenata sa narušenim zdravljem koji nisu alergični na penicilin, a moksifloksacin predstavlja sigurnu profilaktičku alternativu beta-laktamskih antibiotika [101]. Verifikacija je došla deceniju kasnije. Naime, Limeres Posse i sar. [187] sprovedi su identičnu studiju, samo su umesto moksifloksacina uvrstili

azitromicin. Autori su zaključili da je, u ispitivanoj grupi koja je primala amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, bakterijemija bila zanemarljiva. Konačno, i ovo istraživanje je pokazalo da klindamicin ne predstavlja efikasnu zamenu za penicilin, kao ni azitromicin [187]. Važno je, takođe, napomenuti da antibiotska profilaksa, nakon bakterijemije izazvane stomatološkim procedurama, ne eliminiše bakterije u potpunosti, već smanjuje njihov broj [101,187]. Ova istraživanja su podstakla ispitivanje moksifloksacina kao alternative za pacijente koji su alergični na penicilin, a koja je u porastu [188]. Razlog više jeste što mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline ne utiču na antibakterijsku aktivnost fluorohinolona, odnosno moksifloksacina [104]. Štaviše, uočena je unakrsna rezistencija sa drugim fluorohinolonima. Međutim, pošto moksifloksacin podjednako delotvorno inhibiše topoizomerazu II i IV u nekim Gram-pozitivnim bakterijama, ove bakterije mogu biti rezistentne na druge fluorohinolone, ali osetljive na moksifloksacin [189]. Neretko se pogrešno predstavlja da fluorohinoloni, poput oksazolidinona ili sulfonamida, nisu antibiotici, već klasični hemioterapeutici, tj. danemaju preteče prirodnog porekla. Fluorohinoloni su derivati izvedeni modifikacijom prirodnih jedinjenja sa antimikrobnim delovanjem. Prvi hinoloni su dobijeni destilacijom kinina iz kore *Cinchona* drveta i, što je veoma zanimljivo, pored antimikrobnih, pokazali su i antialergijske i antikancerogene efekte [190]. Takođe, cefiksim pripada  $\beta$ -laktamskim antibioticima, tj. cefalosporinima. Poznato je da u slučaju ispoljene alergije na penicilin i njegove derivate postoji mogućnost ukrštene (unakrsne) alergijske reakcije tipa I, pri davanju cefalosporina. Ovo je veoma važan klinički podatak u slučaju da je pacijent ispoljio generalizovanu anafilaktičku reakciju, tj. anafilaktički šok. Da li će se ispoljiti alergijska reakcija na cefalosporine zavisi i od generacije korišćenog cefalosporina. Stopa incidence ukrštene alergijske reakcije kod prve generacije cefalosporina je jos uvek nepoznata a postoje podaci koji ukazuju da je manja od 10%, dok drugi podaci ukazuju da se kreće od 10% do 30%. Druga i treća generacija cefalosporina poseduju znatno manji, gotovo zanemarljiv, potencijal za ukrštenu alergijsku reakciju sa penicilinima jer imaju različite bočne lance od penicilina koji doprinose manjoj imunogenosti [191,192].

Rezultati naših laboratorijskih ispitivanja verifikovali su i upotpunili rezultate kliničkih istraživanja, jer susvi uzeti uzorci bili u potpunosti (100%) osetljivina moksifloksacin a, izuzev u jednom slučaju oportunističkog patogena (koagulaza negativnog stafilokoka), svi ostali uzorci bili su osetljivi i na cefiksim. Generalno, laboratorijska istraživanja su pokazala da su mikroorganizmi u uzorcima uzetim preoperativno, iz perikoronarnog prostora poluimpaktiranih umnjaka, kao i iz operativne rane sa postoperativnom infekcijom kod osoba iz grupe koja je primila placebo, bilisenzitivniji na cefiksim, a pogotovu moksifloksacin, nego na penicilin i njegove derivate, kao i na druge često korišćene antibiotike u oralnoj hirurgiji. Zapažen je i porast rezistencije na penicilin i njegove derivate. Stoga moksifloksacin i cefiksim mogu smatrati korisnom alternativom penicilinu i njegovim derivatima.

Ovakve rezultate laboratorijskih ispitivanja trebalo bi potvrditi na reprezentativnijem uzorku, te istraživanja u ovom smislu treba nastaviti. Pored već navedenih, još nekolicina razloga govori u prilog ovakvog zaključka, a pogotovu promena svakodnevnih životnih navika u 21. veku. Stoga treba favorizovati monoterapiju, a primena novih generacija antibiotika uprošćava dozni režim i smanjuje rizik od nepredvidivih interakcija.



## **VII ZAKLJUČCI**

Nakon detaljne analize rezultata obavljene prospektivne, dvostruko-slepe kliničke studije o efektima profilaktičke primene moksifloksacina i cefiksima na suzbijanje postoperativnih tegoba i komplikacija nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, kao i izvršenih mikrobioloških istraživanja, izvedeni su sledeći zaključci:

1. ispitanici kod kojih su profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primenjivani moksifloksacin ili cefiksim, utvrđena je manja učestalost, kao i manji intenzitet i kraće trajanje postoperativnih tegoba (bol, edem i trizmus) u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo;
2. ispitanici kod kojih je profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primenjivan moksifloksacin, imali su statistički značajno manju učestalost alveolitisa u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen cefiksim, kao i u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo;
3. ispitanici kod kojih su profilaktički, u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, primenjivani moksifloksacin ili cefiksim, imali su statistički značajno manju učestalost postoperativne infekcije u odnosu na ispitanike kod kojih je primenjen placebo, pogotovu ako je inflamacija bila i preoperativno prisutna oko krune umnjaka;
4. mikroorganizmi izolovani iz brisa perikoronarnog prostora u slučaju preoperativno postojeće inflamacije oko krune (polu)impaktiranog donjeg umnjaka ili iz brisa operativne rane ili uzoraka gnoja u slučaju pojave postoperativne infekcije (uzetih pre primenjenog lečenja), na osnovu antibiograma, bili su osetljivi na moksifloksacin i na cefiksim što ukazuje na efikasnost ovih antibiotika na prozrokovane oralne infekcije, dok je zapažen povećan procenat rezistencije mikroorganizama na standardno primenjivane antibiotike, pogotovu na penicilin i njegove derivate.

Na osnovu svih rezultata istraživanja, zaključeno je da su potvrđene hipoteze o efikasnosti moksifloksacina i cefiksima u profilaksi postoperativne infekcije nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka i da su mikroorganizmi oralne flore, generalno, senzitivni na pomenute antibiotike. Međutim, hipoteze da moksifloksacin i cefiksim neće ispoljiti efekat na

profilaksu inflamacijskih postoperativnih tegoba (bol, edem i trizmus), kao i alveolitisa nisu potvrđene i mogu se odbaciti.

Iz svih navedenih rezultata, može se zaključiti da je profilaktička primena moksifloksacina ili cefiksima u sklopu hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka svrsishodna u smislu suzbijanja postoperativnih inflamacijskih tegoba i komplikacija.

## **VIII LITERATURA**

1. Hupp JR. Principles of Management of Impacted Teeth. In: Hupp JR, Tucker MR, Ellis E, editors. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. Part II: Principles of Exodontia. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2018. str. 161-83.
2. Mihailovic B. Impaktirani zubi - etiologija, prevalencija, klinička slika i terapija. [Doktorska teza]. Priština: Medicinski fakultet; 2006.
3. Tomić S. Hirurško vađenje impaktiranih umnjaka. Foča: Medicinski fakultet u Foči; 2017. Poglavlje 1. Opšti pojmovi; str. 9.
4. Hanisch M, Hanisch L, Kleinheinz J, Jung S. Primary failure of eruption (PFE): a systematic review. Head Face Med 2018;14(1):2-9.
5. Singhal P, Singhal A, Jayam C, Bandlapalli A. Cleidocranial dysplasia syndrome (CCD) with an unusual finding in a young patient. BMJ Case Rep 2015; bcr2015210514.
6. Kafedžiska-Vračar V. Hirurško vađenje impaktiranih zuba. U: Todorović Lj, urednik. Oralna hirurgija. Beograd: Nauka; 2004. str. 121-45.
7. Murtomaa H, Turtola L, Ylipaavalniemi P, Rytömaa I. Status of the third molars in the 20- to 21-year-old Finnish university population. J Am Coll Health 1985;34(3):127-9.
8. Peltola JS. A panoramatomographic study of the teeth and jaws of Finnish university students. Community Dent Oral Epidemiol 1993;21(1):36-9.
9. Carter K, Worthington S. Predictors of Third Molar Impaction: A Systematic Review and Meta-analysis. J Dent Res 2016;95(3):267-76.
10. Winter GB. Impacted Mandibular Third Molar. St. Louis: American Medical Book Co; 1926.
11. Han MD, Markiewicz MR, Miloro M. Principles of Management and Prevention of Odontogenic Infections. In: Hupp JR, Tucker MR, Ellis E, editors. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, Part II: Principles of Exodontia. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2018. str. 318-34.
12. Biočanin V, Asotić M. Osnovi stomatološke radiologije. Travnik: Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet. Poglavlje 11. Anomalije zuba. 2017; str. 83-7.

13. Adeyemo WL. Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(4):448-52.
14. Marciani RD. Is there pathology associated with asymptomatic third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(9 Suppl 1):S15-19.
15. Venta I. How often do asymptomatic, disease-free third molars need to be removed? *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70 Suppl 1:S41-47.
16. Hupp JR. Postextraction Patients Management. In: Hupp JR, Tucker MR, Ellis E, editors. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, Part II: Principles of Exodontia*. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2018. str.185-203.
17. Todorović Lj. Intraoperativne i postoperativne komplikacije. U: Todorović Lj, urednik. *Oralna hirurgija*. Beograd: Nauka; 2004. str. 247-9.
18. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19(1):117-28.
19. Deliverska EG, Petkovska M. Complications after extraction of impacted third molars - literature rewiev. *J IMAB* 2016;22(3):1202-11.
20. Chuang SK, Perrott DH, Susarla SM, Dodson TB. Age as a risk factor for third molar surgery complications. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(9):1685-92.
21. Azenha MR, Kato RB, Lima Bueno RB, Oliveira Neto PJ, Ribeiro MC. Accidents and complications associated to third molar surgeries performed by dentistry students. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18(4):459-64.
22. Killy HC, Kay LW. *The Impacted Wisdom Tooth*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone Co; 1975.
23. Ong CKS, Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog* 2003;50(1):5-17.
24. Cenić D, Lekić D. *Patofiziologija bola: naučna monografija*. Beograd: Medicinska knjiga; 1994. Poglavlje V. Mogućnost objektivizacije bolnih sindroma - kvantifikacije bola; str. 82-105.

25. Markovic AB, Todorovic L. Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(5):e4-8.
26. Pjević M. Akutni bol i lečenje. U: Biljana Drašković, urednik. *Anestezija sa perioperativnom medicinom*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2014. str.55-63.
27. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus* 2014; 23(1):31-46.
28. Todorovic VS, Vasovic M, Andric M, Todorovic Lj, Kokovic V. Efficacy of fentanyl transdermal patch in pain control after lower third molar surgery: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(5):e621-5.
29. Brkovic B, Andric M, Calasan D, Milic M, Stepic J, Vucetic M, Brajkovic D, Todorovic L. Efficacy and Safety of 1% Ropivacaine for Postoperative Analgesia after Lower Third Molar Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Study. *Clin Oral Invest* 2017;21(3):779-85.
30. Oppido Scalch T, Palmieri M, Larcher Longo P, Braz-Silva PH, Peixoto Tortamano I, Michel-Crosato E, et al. Evaluation of photodynamic therapy in pericoronitis: Protocol of randomized, controlled, double-blind study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(17):e15312.
31. Kim JC, Choi SS, Wang SJ, Kim SJ. Minor complications after mandibular third molar surgery: type, incidence and possible prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;10(2):4-11.
32. Monaco G, Staffolani C, Gatto MR, Checchi L. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. *Eu J Oral Sci* 1999;6(107):437-41.
33. Markovic A, Todorovic Lj. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(3):226-9.
34. Susarla MS, Dodson TB. Risk factors for third molar extraction difficulty. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(11):1363-71.
35. Yuasa H, Kawai T, Sugiura M. Classification of surgical difficulty in extracting impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(1):26-31.

36. Noujeim ZEF, Haidar ZS. Fibrinolytic Alveolitis, since 1896: Contemporary Concepts and Quandaries. *J Oral Res* 2018;7(1):8-10.
37. Yengopal V, Mickenautsch S. Chlorhexidine for the prevention of alveolar osteitis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(10):1253-64.
38. Crawford JY. Dry socket. *Dental Cosmos* 1896;38:929-31.
39. Burgoyne CC, Giglio JA, Reese SE, Sima AP, Laskin DM. The efficacy of a topical anesthetic gel in the relief of pain associated with localized alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(1):144-8.
40. Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): A clinical appraisal of standardization, etiopathogenesis and management: A critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(3):309-17.
41. Bowe DC, Rogers S, Stassen LFA. The management of dry socket/alveolar osteitis. *J Ir Dent Assoc* 2011;57(6):305-10.
42. Noroozi AR, Philbert RF. Modern concepts in understanding and management of the „dry socket” syndrome: comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(1):30-5.
43. Taberner-Vallverdú M, Sánchez-Garcés MÁ, Gay-Escoda C. Efficacy of different methods used for dry socket prevention and risk factor analysis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22(6):e750-58.
44. Kolokythas A, Olech E, Miloro M. Alveolar osteitis: A comprehensive review of concepts and controversies. *Int J Dent* 2010;2010:249073.
45. Nitzan DW. On the genesis of „dry socket”. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41(11):706-10.
46. Taberner-Vallverdú M, Nazir M, Sánchez-Garcés MA, Gay-Escoda C. Efficacy of different methods used for dry socket management: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(5):633-9.
47. Cardoso CL, Ferreir Júnior O, Carvalho PS, Dionísio TJ, Cestari TM, Garlet GP. Experimental dry socket. *Acta Cir Bras* 2011;26(5):365-72.



48. Murph JT Jr, Jaques SH, Knoell AN, Archibald GD, Yang S. A retrospective study on the use of a dental dressing to reduce dry socket incidence in smokers. *Gen Dent* 2015;63(3):17-21.
49. Daly B, Sharif MO, Newton T, Jones K, Worthington H V. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane database Syst Rev* 2012;12: CD006968.
50. Sridhar V, Wali GG, Shyla HN. Evaluation of the perioperative use of 0.2% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis after the extraction of impacted mandibular third molars: A clinical study. *J Maxillofac Oral Surg* 2011;10(2):101-11.
51. Bortoluzzi MC, Capella DL, Barbieri T, Pagliarini M, Cavalieri T, Manfro R. A single dose of amoxicillin and dexamethasone for prevention of postoperative complications in third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Clin Med Res* 2013;5(1):26-33.
52. Lee JY, Do HS, Lim JH, Jang HS, Rim JS, Kwon JJ. Correlation of antibiotic prophylaxis and difficulty of extraction with postoperative inflammatory complications in the lower third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52(1):54-7.
53. Sanchis JM, Sáez U, Peñarrocha M, Gay-Escoda C. Tetracycline compound placement to prevent dry socket: A postoperative study of 200 impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):587-91.
54. Reekie D, Downes P, Devlin CV, Nixon GM, Devlin H. The prevention of „dry socket” with topical metronidazole in general dental practice. *Br Dent J* 2006;200:210-3.
55. Ren YF, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(10):1909-21.
56. Al-Hamed FS, Tawfik MA, Abdelfadil E, Al-Saleh MAQ. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(6):1124-35.

57. Osunde OD, Adebola RA, Adeoye JB, Bassey GO. Comparative study of the effect of warm saline mouth rinse on complications after dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(5):649-53.
58. Benediktsdottir IS, Wenzel A, Petersen JK, Hintze H. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(4):438-46.
59. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(12):1379-89.
60. de Boer MP, Raghoobar GM, Stegenga B, Schoen PJ, Boering G. Complications after mandibular third molar extraction. *Quintessence Int.* 1995;26(11):779-84.
61. Haug RH, Perrott DH, Gonzalez ML, Talwar RM. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Age-Related Third Molar Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(8):1106-14.
62. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc* 2007;73(4):325.
63. Al-Asfour. Postoperative infection after surgical removal of impacted mandibular third molars: an analysis of 110 consecutive procedures. *Med Princ Pract* 2009;18(1):48-52.
64. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11: CD003811.
65. Friedman JW. The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. *Am J Public Health* 2007;97(9):1554-9.
66. Salmeron-Escobar JI, de Velasco A-F. Antibiotic prophylaxis in Oral and Maxillofacial Surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(3):E292-6.
67. Rodrigues WC, Okamoto R, Pellizzer EP, dos Carrijo AC, de Almeida RS, de Melo WM. Antibiotic prophylaxis for third molar extraction in healthy patients: Current scientific evidence. *Quintessence Int* 2015;46(2):149-61.

68. Moreno-Drada JA, García-Perdomo HA. Effectiveness of antimicrobial prophylaxis in preventing the spread of infection as a result of oral procedures: A Systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(7):1313-21.
69. Moloney J, Stassen LFA. Pericoronitis: treatment and a clinical dilemma. *J Ir Dent Assoc* 2009;55(4):190-2.
70. Igoumenakis D, Giannakopoulos NN, Parara E, Mourouzis C, Rallis G. Effect of Causative Tooth Extraction on Clinical and Biological Parameters of Odontogenic Infection: A Prospective Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(7):1254-8.
71. Wehr C, Cruz C, Young S, Fakhouri WD. An Insight into Acute Pericoronitis and the Need for an Evidence-Based Standard of Care. *Dent J* 2019;7(3):88.
72. Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, Ashar J, Barbuto S, Lockhart PB. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol* 2008;46(6):2129-32.
73. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;43(11):5721-32.
74. Lambrecht JT. Antibiotic prophylaxis and therapy in oral surgery: A review. *Quintessence Int* 2007;38(8):689-97.
75. Gulliford MC, Moore MV, Little P, Hay AD, Fox R, Prevost AT, et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *BMJ* 2016;354:i3410.
76. Davies SC, Fowler T, Watson J. Annual report of the Chief Medical Officer: infection and the rise of antimicrobial resistance. *Lancet* 2013;381(9878):1606-9.
77. Llor C, Bjerrum R. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5(6):229-41.
78. Organization WH [Internet]. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>.
79. ControlECfDPa [Internet]. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016 Nov 18 [cited

2020 May 4]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2016>.

80. Marra F, George D, Chong M, Sutherland S, Patrick DM. Antibiotic prescribing by dentists has increased: Why? JADA 2016;147(5):320-7.
81. Roberts RM, Bartoces M, Thompson SE, Hicks LA. Antibiotic prescribing by general dentists in the United States, 2013. JADA 2017;148(3):172-8.
82. Preus HR, Fredriksen KW, Vogsland AE, Sandvik L, Grytten JI. Antibiotic-prescribing habits among Norwegian dentists: a survey over 25 years (1990-2015). Eur J Oral Sci 2017;125(4):280-7.
83. Palmer NA, Dailey YM. General dental practitioners' experiences of a collaborative clinical audit on antibiotic prescribing: a qualitative study. Br Dent J 2002;193(1):46-9.
84. Agnihotry A, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Farman AG, Al-Langawi JH. Antibiotic use for irreversible pulpitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;17:2:CD004969.
85. Klinge A, Khalil D, Klinge B, Lung B, Naimi-Akbar A, Tranaeus S, et al. Prophylactic antibiotics for staged bone augmentation in implant dentistry. Acta Odontol Scandinav 2020;78(1):64-73.
86. Palmer NA, Pealing R, Ireland RS, Martin MV. A study of prophylactic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. Br Dent J 2000;189(1):43-6.
87. Cope AL, Chestnutt IG, Wood F, Francis NA. Dental consultations in UK general practice and antibiotic prescribing rates: A retrospective cohort study. Br J Gen Pract 2016;66(646):e329-36.
88. Cope AL, Francis NA, Wood F, Chestnutt IG. Antibiotic prescribing in UK general dental practice: a cross-sectional study. Community Dent Oral Epidemiol 2016;44(2):145-53.
89. Peric M, Perkovic I, Romic M, Simeon P, Matijevic J, Mehicic GP, et al. The pattern of antibiotic prescribing by dental practitioners in Zagreb, Croatia. Cent Eur J Public Health 2015;23(2):107-13.

90. Löffler C, Bohmer F, Hornung A, Lang H, Burmeister U, Podbielski A, et al. Dental care resistance prevention and antibiotic prescribing modification - the cluster-randomised controlled DREAM trial. *Implement Sci* 2014;9(1):27.
91. Oliveira AS, Guerreiro MP. Influences on antibiotic prescribing by dentists: Insights from a pilot study. *Int J Clin Pharm* 2015; 37(1):180.
92. Kohler M, Meyer J, Linder M, Lambrecht JT, Filippi A, Kulik Kunz EM. Prescription of antibiotics in the dental practice: a survey of dentists in Switzerland. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2013;123(9):748-59.
93. Vlcek D, Razavi A, Kuttenger JJ. Antibiotics in third molar surgery. *Swiss Dent J* 2014;124(3):294-302.
94. Goud SR, Nagesh L, Fernandes S. Are we eliminating cures with antibiotic abuse? A study among dentists. *Niger J Clin Pract* 2012;15(2):151-5.
95. Sancho-Puchades M, Herraiz-Vilas JM, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay Escoda C. Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by Spanish oral surgeons. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(10):e533-7.
96. Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW, Simpson CR, Helms PJ. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(1):92-5.
97. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *JADA* 2008;139(1): 3S-24S.
98. Farbod F, Kanaan H, Farbod J. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association published April 2007. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38(6):626-31.
99. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336(7647):770-1.
100. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385(9974):1219-28.

101. Diz Dios P, Tomás Carmona I, Limeres Posse J, Medina Henríquez J, Fernández Feijoo J, Álvarez Fernández M. Comparative Efficacies of Amoxicillin, Clindamycin, and Moxifloxacin in Prevention of Bacteremia following Dental Extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(9):2996-3002.
102. Kilian M. Streptococcus and enterococcus. In: Greenwood D, Slack R, Barer M, Irving W, editors. *Medical Microbiology*. 18<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone, Elsevier; 2012. str. 196.
103. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. 8<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2016. Chapters 49-50. Basic principles of antimicrobial therapy and Antibacterial drugs; str. 609-36.
104. Arteagoitia MI, Diez A, Barbier L, Santamaría G, Santamaría-Zuazua JA. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100 Suppl 1:e11-18.
105. Halpern LR, Dodson TB. Does Prophylactic Administration of Systemic Antibiotics Prevent Postoperative Inflammatory Complications After Third Molar Surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(2):177–85.
106. López-Cedrún JL, Pijoan JI, Fernández S, Santamaria J, Hernandez G. Efficacy of amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(6):e5-14.
107. Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A systematic review on effect of single-dose preoperative antibiotics at surgical osteotomy extraction of lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(4):693-703.
108. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J. Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36(5):417–22.

109. Prajapati A, Prajapati A, Sathaye S. Benefits of not prescribing prophylactic antibiotics after third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg* 2016;15(2):217-20.
110. Xue P, Wang J, Wu B, Ma Y, Wu F, Hou R, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis on postoperative inflammatory complications in Chinese patients having impacted mandibular third molars removed: A split-mouth, double-blind, self-controlled, clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(5):416-20.
111. Sidana S, Mistry Y, Gandevivala A, Motwani N. Evaluation of the need for antibiotic prophylaxis during routine intra-alveolar dental extractions in healthy patients: A Randomized double-blind controlled trial. *J Evid Based Dent Pract* 2017;17(3):184-9.
112. Arteagoitia MI, Ramos E, Santamaría G, Barbier L, Álvarez J, Santamaría-Zuazua JA. Amoxicillin/clavulanic acid 2000/125 mg to prevent complications due to infection following completely bone-impacted lower third molar removal: a clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119(1):8-16.
113. Arteagoitia MI, Ramos E, Santamaría G, Álvarez J, Barbier L, Santamaría-Zuazua JA. Survey of Spanish dentists on the prescription of antibiotics and antiseptics in surgery for impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(1):e82-7.
114. Cervino G, Cicciù M, Biondi A, Bocchieri S, Herford AS, Laino L, Fiorillo L. Antibiotic Prophylaxis on Third Molar Extraction: Systematic Review of Recent Data. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):53.
115. Durkin MJ, Hsueh K, Sallah HY, Feng Q, Jafarzadeh RS, Munshi K, Henderson R et al. An evaluation of dental antibiotics prescribing practices in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(12):878-86.
116. Siddiqi A, Morkel JA, Zafar S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(2):107-14.
117. Limeres J, Sanromán JF, Tomás I, Diz P. Patients' Perception of Recovery After Third Molar Surgery Following Postoperative Treatment With Moxifloxacin Versus Amoxicillin and Clavulanic Acid: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(2):286-91.

118. Macan D. Primjena antimikrobnih lijekova u stomatologiji. *SONDA* 2003;5:(8-9):40-1.
119. Menon RK, Gopinath D, Li KY, Leung YY, Botelho MG. Does the use of amoxicillin/amoxicillin-clavulanic acid in third molar surgery reduce the risk of postoperative infection? A systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(2):263-73.
120. Drlica H, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997;61(3):377-92.
121. Blondeau J-M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999;21(1):3-40.
122. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone Antibiotics. *Medchemcomm* 2019; 10(10):1719-39.
123. Sobottka I, Wegscheider K, Balser L, Boger RH, Hallier O, Giersdorf I, et al. Microbiological Analysis of a Prospective, Randomized, Double-Blind Trial Comparing Moxifloxacin and Clindamycin in the Treatment of Odontogenic Infiltrates and Abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5):2565-9.
124. Ogle OE. Odontogenic Infections. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 11];61(2):235-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.004>
125. Ardila CM, Martelo-Cadavid JF, Boderth-Acosta G, Ariza-Garcés AA, Guzmán IC. Adjunctive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015;42(2):160-8.
126. Ardila CM, Guzmán IC. Benefits of adjunctive moxifloxacin in generalized aggressive periodontitis: a subgroup analyses in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-positive/negative patients from a clinical trial. *J Invest Clin Dent* 2017;8(2):1-8.
127. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S1-8.



128. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Moxifloxacin and Clindamycin in the Treatment of Odontogenic Abscesses and Inflammatory Infiltrates: a Phase II, Double-Blind, Randomized Trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1142-7.
129. Gómez-Arámbula H, Hidalgo-Hurtado A, Rodríguez-Flores R, González-Amaro A-M, Garrocho-Rangel A, Pozos-Guillén A. Moxifloxacin versus Clindamycin/Ceftriaxone in the management of odontogenic maxillofacial infectious processes: A preliminary, intrahospital, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent* 2015;7(5):634-9.
130. Stass H, Kubitz D, Halabi A, Delesen H. Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(3):232-7.
131. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin Safety: An Analysis of 14 years of Clinical Data. *Drugs* 2012;12(2):71-100.
132. Cachovan G, Nergiz I, Thuss U, Siefert H-M, Sobottka I, Oral O et al. Penetration of moxifloxacin into rat mandibular bone and soft tissue. *Acta Odontol Scandinav* 2009; 67(3):182-86.
133. Andes DE, Craig WA. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. str. 323-40.
134. Shahbaz K. Cephalosporins: pharmacology and chemistry. *Pharm Biol Eval* 2017; 4(6):234-38.
135. Tally FP, Desjardins RE, McCarthy EF, Cartwright K. Safety profile of cefixime. *The Ped Dis Inf J* 1987;6(10):976-80.
136. Leggett NJ, Caravaggio C, Rybak MJ. Cefixime. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24(5):489–95.
137. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005;36(6):697-705.
138. Wang CH, Hsieh YH, Powers ZM, Kao CY. Defeating Antibiotic-Resistant Bacteria: Exploring Alternative Therapies for a Post-Antibiotic Era. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3):1061.

139. Martens E, Demain AL. The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States. *J Antibiot (Tokyo)* 2017;70(5):520-6.
140. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24:111.
141. Carillo JS, Calatayud J, Manso FJ, Barberia E, Martinez JM, Donaldo M. A randomized double-blind clinical trial on the effectiveness of helium-neon laser in the prevention of pain, swelling and trismus after removal of impacted third molar. *Int Dent J* 1990;40(1):31-6.
142. Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(4):O255-66.
143. Lawer B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: is it indicated? *Aus Dent J* 2005; 50 Suppl 2: S54-9.
144. Mehrabi M, Allen JM, Roser SM. Therapeutic Agents in Perioperative Third Molar Surgical Procedures. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19(1):69–84.
145. Baqain ZH, Karaky AA, Sawair F, Khaisat A, Duaibis R, Rajab LD. Frequency Estimates and Risk Factors for Postoperative Morbidity After Third Molar Removal: A Prospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(11):2276–83.
146. Oikarinen K. Postoperative pain after third molar surgery. *Acta Odontol Scand* 1991; 49(1):7-13.
147. de Santana-Santos T, de Souza-Santos JA, Martins-Filho PR, da Silva RC, de Oliveira e Silva ED, et al. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(1):e65-70.
148. Jedrzejewski M, Smektala T, Sporniak-Tutak K, Olszewski R. Preoperative, intraoperative, and postoperative complications in orthognathic surgery: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2015;19(5):969-77.

149. Gordon PE, Lawler ME, Kaban LB, Dodson TB. Mandibular Fracture Severity and Patient Health Status Are Associated With Postoperative Inflammatory Complications. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;69(8):2191-97.
150. Levy DM, Frank RM, Bach Jr BR, Verma NN. Perioperative Pain and Swelling Control in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Oper Tech Sport Med* 2016;24(1):21-8.
151. Boech CE, Pronk RF, Medved F, Hentschel P, Schaller HE, Umek W. Do prophylactic antibiotics in gynecologic surgery prevent postoperative inflammatory complications? A systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(6):1383-91.
152. Lacasa JM, Jiménez JA, Ferrás V, et al. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: A randomized, double blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(4):321-7.
153. Bulut E, Bulut S, Etikan I, Koseoglu O. The value of routine antibiotic prophylaxis in mandibular third molar surgery: acute-phase protein levels as indicators of infection. *J Oral Sci* 2001;43(2):117-22.
154. Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SH, Fonteles CS. Prophylaxis versus placebo treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a split-mouth, double-blind, controlled, clinical trial with amoxicillin (500 mg). *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(11):e333-9.
155. Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of Antibiotic Prophylaxis in Reducing Postoperative Infection After Mandibular Third Molar Extraction in Young Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(7):1467-72.
156. Ndukwe KC, Braimah RO, Owotade JF, Aregbesola SB. Comparative efficacy of amoxicillin/clavulanic acid and levofloxacin in the reduction of postsurgical sequelae after third molar surgery: a randomized, double-blind, clinical trial in a Nigerian university teaching hospital. *Nig J Surg* 2016;22(2):70-6.
157. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med* 2005;1:11.

158. Giri KY, Joshi A, Rastogi S, Dandriyal R, Indra B Prasad N, Singh HP, et al. Efficacy of intravenous dexamethasone administered preoperatively and postoperatively on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. A comparative study. *Oral Surg* 2019; 12(2):110-17.
159. De Menezes SAF, Cury PR. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(6):580-4.
160. Bergdahl M, Hedström L. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42(6):555–58.
161. Mohajerani H, Esmaeelinejad M, Jafari M, Amini E, Sharabiany SP. Comparison of Envelope and Modified Triangular Flaps on Incidence of Dry Socket After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars: A Double-blind, Split-mouth Study. *J Contemp Dent Pract* 2018;19(7):836-41.
162. Paterson JA, Cardo Jr VA, Stratigos GT. An examination of antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Surg* 1970;28(10):753– 59.
163. Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(6):617–20.
164. Kotarac Knežević A. Utjecaj jednokratnog prijeoperativnog uzimanja antibiotika na pojavu komplikacija nakon alveotomije donjeg umnjaka.[Doktorski rad]. Zagreb: Stomatološki fakultet; 2014.
165. Bezerra MM, Brito GAC, Ribeiro RA, Rocha FAC. Low-dose Doxycycline Prevents Inflammatory Bone Resorption in Rats. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(5):613-16.
166. Moreira MR, Carneiro RP, Freire DR, Guimaraes T, Batista de Melo GG. Antimicrobial Modulator of Inflammatory Response in Third Molar Surgery Compared with Conventional Medication. *J Res Dent* 2019;7(5):83-6.
167. Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graca NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009;373(9670):1183–89.

168. Singh S, Kubler A, Singh UK, Singh A, Gardnier H, Prasad R, et al. Antimycobacterial Drugs Modulate Immunopathogenic Matrix Metalloproteinases in a Cellular Model of Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4657-65.
169. Euler GJ, Miller GA, Hutter JW, D'Alessandro MM. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. *J Endod* 1998;24(7):480–4.
170. Balto K, Sasaki H, Stashenko P. Interleukin-6 deficiency increases inflammatory bone destruction. *Infect Immun* 2001;69(2):744–50.
171. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shasveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):141.
172. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(6):359-71.
173. Susarla SM, Sharaf B, Dodson TB. Do antibiotics reduce the frequency of surgical site infections after impacted mandibular third molar surgery? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011;23(4):541-46.
174. Oomens MA, Forouzanfar T. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(6):e5-12.
175. Piecuch JF. What strategies are helpful in the operative management of third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(9 Suppl 1):S25-32.
176. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650):924-6.
177. Ramos E, Santamaría-Zuazua JA, Santamaría G, Barbier L, Arteagoitia MI. Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(4): 403–25.
178. Arteagoitia MI, Barbier L, Santamaría G, Santamaría-Zuazua JA, Ramos E. Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(4):e494-504.

179. Lang MS, Gonzalez ML, Dodson TB. Do antibiotics decrease the risk of inflammatory complications after third molar removal in community practices? *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(2):249-55.
180. Sisalli U, Lalli C, Cerone L, Maida S, Manzoli L, Serra E, et al. Amoxicillin and Clavulanic Acid vs Cefazidime in the Surgical Extraction of Impacted Third Molar: A Comparative Study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):771-4.
181. Dukić S, Matijević S, Daković D, Čutović T. Comparison of cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(6):526-30.
182. Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery--a necessity? *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(1):3-8.
183. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al: Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: A prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(1):43-50.
184. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(5):600-8.
185. Warnke PH, Becker ST, Springer NGI, Haerle F, Ullmann U, Russo PAJ et al. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2008;36(8):462-7.
186. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, Krummenauer F. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(1):75–82.
187. Limeres Posse J, Alvarez Fernandez M, Fernandez Feijoo J, Medina Henriquez J, Lockhart PB, Chu VH. Intravenous amoxicillin/clavulanate for the Prevention of Bacteraemia Following Dental Procedures: A Randomized Clinical Trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(7):2022-30.

188. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med* 2019; 34(9):1685-87.
189. Redgrave RS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* 2014; 22(8):438-45.
190. Heeb S, Fletcher PM, Chhabra SM, Diggle SP, Williams P, Camara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35(2):247-74.
191. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)* 2019;7(3):103.
192. D' Errico S, Frati P, Zanon M, Valentinuz E, Manetti F, Seopetti M, et al. Cephalosporins' Cross-Reactivity and High Degree of Required Knowledge. Case Report and Review of the Literature. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(5):209.

## **IX PRILOZI**



## Prilog 9.1. Informacija za ispitanika

### INFORMACIJA ZA ISPITANIKA

*Poštovani,*

Na Klinici za stomatologiju Vojvodine- Služba oralne hirurgije sa operacionim blokom i stacionarom, planira se kliničko istraživanje čiji naziv glasi „*Efekat primene moksifloksacina i cefiksima na suzbijanje tegoba posle hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka*“. Pošto Vi ispunjavate uslove da se uključite u istraživanje, molim Vas da uzmete učešće.

#### **Svrha istraživanja**

Cilj ovog istraživanja jeste da da bliži uvid u moguće profilaktičko delovanje antibiotika, tačnije moksifloksacina, fluorohinolona IV generacije i cefiksima, cefalosporina III generacije, kada je u pitanju suzbijanje tegoba nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka.

#### **Procedura ispitivanja**

U okviru studije, nakon hirurškog vađenja impaktiranih donjih umnjaka, Vi ćete, uz standardna uputstva, dobiti uputstvo o primeni propisanog antibiotika, kao i značaju postoperativnih kontrolnih pregleda, na osnovu čijih rezultata će biti upoređivani nalazi koji su dobijeni nakon upotrebe pomenutih antibiotika sa pojavom postoperativnih tegoba (bola, otoka, ograničenog otvaranja usta, te moguće infekcije). Takođe, biće uzet „bris“ iz Vaših usta koji će biti analiziran u mikrobiološkoj laboratoriji.

#### **Rizici po ispitanika i ograničenje istraživanja**

Ova studija nema apsolutno nikakvog rizika za ispitanika uključenog u istraživanje jer su u nju uključeni zdravi ispitanici, stariji od 18 godina. Razume se, postoji uobičajeni rizik vezan za operativni zahvat i lokalnu anesteziju, ali to nije povezano s istraživanjem.

#### **Očekivana korist od istraživanja**

Ovakvo kliničko istraživanje nije do sada rađeno u Republici Srbiji, a njegovi rezultati, na osnovu podataka iz brojnih svetskih kliničkih istraživanja o efikasnosti moksifloksacina i cefiksima, mogli bi da ukažu na potencijalno novu indikaciju za primenu fluorohinolona IV generacije i cefalosporina III generacije u oralnoj hirurgiji. Istovremeno, otvorile bi se i perspektive budućih istraživanja u okviru antimikrobne terapije u kliničkoj stomatologiji, posebno u oralnoj i maksilofacijalnoj hirurgiji.

**Učestvovanje u studiji je dobrovoljno**

Učestvovanje u ovoj studiji je na dobrovoljnoj osnovi i ne podrazumeva materijalnu nadoknadu, niti materijalne troškove ispitanika. Ispitanik nije obavezan da učestvuje u studiji, a može i da naknadno odustane, u bilo koje vreme, ako to poželi.

**Dokumentacija o ispitaniku**

Dokumentacija o ispitaniku je poverljiva. Direktan uvid u medicinsku dokumentaciju može, osim ordinirajućeg kliničkog lekara, imati samo glavni istraživač.

**Ispitanik će blagovremeno biti obavešten ako nove informacije postanu dostupne**

Ispitanik će na vreme biti obavešten ako dođe do bilo kakvih promena u istraživanju ili ako nove informacije u nauci i praksi postanu dostupne. Sve informacije će moći da dobije direktno od glavnog istraživača.

**Okolnosti i uslovi pod kojima će istraživanje biti izvedeno**

Laboratorijski deo istraživanja obavlja se na uzorcima koji su „uzeti” iz usne šupljine. Klinički deo istraživanja se zasniva na nalazima kontrolnih pregleda i ni na koji način se ne razlikuje od uobičajenih procedura koje se tom prilikom sprovode.

**Približan broj učesnika u istraživanju (ispitanika)**

Planira se da se istraživanje izvede kod najmanje 150 ispitanika koji su bili podvrgnuti intervenciji hirurškog vađenja donjih umnjaka, koji bi potom bili redovno kontrolisani, kao što je to i uobičajeno u kliničkoj praksi.

U slučaju potrebe, za sve nejasnoće na raspolaganju Vam je dr Branimir Stošić, koji sprovodi istraživanje i on će Vam pružiti sve potrebne informacije na telefon 066/520-59-58, ili na e-mail [brankoddm@gmail.com](mailto:brankoddm@gmail.com).

Potpis informisanog ispitanika

---

Potpis istraživača

---

Datum: \_\_\_\_\_

## Prilog 9.2. Pismeni pristanak informisanog ispitanika da se uključi u istraživanje

### PISMENI PRISTANAK INFORMISANOG ISPITANIKA DA SE UKLJUČI U ISTRAŽIVANJE

*„Efekat primene moksifloksacina i cefiksima na suzbijanje tegoba posle hirurškog vađenja  
impaktiranih donjih umnjaka“*

- Pročitao sam informaciju o planiranom istraživanju, ili mi je tekst pročitao. Imao sam dovoljno vremena da razmislim želim li da se uključim u ovo istraživanje. Imao sam priliku da postavim dodatna pitanja koja su me interesovala i nanjih sam dobio jasan i zadovoljavajući odgovor.
- Dobrovoljno pristajem da budem ispitanik u ovom istraživanju.
- Moj potpis na dnu stranice znači da sam saglasan da učestvujem u ovom istraživanju.
- Upoznat sam da mogu da se povučem iz istraživanja u bilo kom trenutku i bez objašnjenja, kao i da to neće uticati na moju dalju terapiju.
- Od učestvovanja u ovom istraživanju, osim eventualne zdravstvene, ne očekujem drugu korist, a pogotovo ne materijalnu nadoknadu.
- Potvrđujem da su podaci koje sam dao istraživaču tačni.
- Saglasan sam da se moji podaci koriste u naučne svrhe, bez otkrivanja mog identiteta.

Ime i prezime ispitanika (štampano)	potpis	datum
Ime i prezime istraživača (štampano)	potpis	datum

**Prilog 9.3. Protokol praćenja postoperativnog bola (broj svakodnevno korišćenih tableta analgetika od završene hirurške intervencije do uklanjanja šavova)**

**PROTOKOL PRAĆENJA POSTOPERATIVNOG BOLA**

<b>POSTOPERATIVNI DAN</b>	<b>DAN OPERACIJE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>BROJ POPIJENIH TABLETA METAFEX®</b>								

**OBJAŠNJENJE:**

Molim Vas da u drugom redu tabele, ispod polja **DAN OPERACIJE**, upišete broj tableta **METAFEX®** koje ste popili do ponoći na dan kada je operacija urađena.

Ispod polja 1 upišite broj tableta **METAFEX®** koje ste popili prvog postoperativnog dana i tako nastavite da evidentirate broj popijenih tableta **METAFEX®** do sedmog postoperativnog dana .

Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_

**Prilog 9.4. Protokol praćenja postoperativnog bola, verbalna skala rangiranja (*Verbal Rating Scale- VRS*)**

**PROTOKOL PRAĆENJA POSTOPERATIVNOG BOLA (VRS)**

**DAN INTERVENCIJE** **PRVI POSTOPERATIVNI DAN**

BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK BOL	BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK, BOL
-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	---------------------	-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	-------------------

**DRUGI POSTOPERATIVNI DAN** **TREĆI POSTOPERATIVNI DAN**

BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK BOL	BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK BOL
-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	---------------------	-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	---------------------

**ČETVRTI POSTOPERATIVNI DAN** **PETI POSTOPERATIVNI DAN**

BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK BOL	BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK, BOL
-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	---------------------	-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	-------------------

**ŠESTI POSTOPERATIVNI DAN** **SEDMI POSTOPERATIVNI DAN**

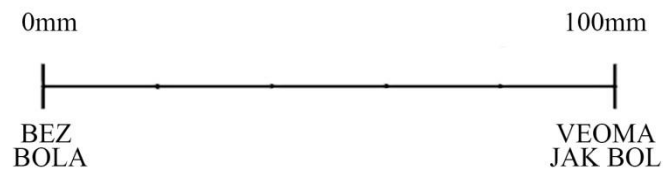
BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK BOL	BEZ BOLA	JEDVA OSETLJIV BOL	SLAB BOL	BOL SREDNJE JAČINE	JAK BOL	VEOMA JAK BOL
-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	---------------------	-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------------	---------------------

**OBJAŠNJENJE:** Zaokruži broj na skali koji najpribližnije opisuje intenzitet bola koji osećate tokom datog postoperativnog dana

**IME I PREZIME ISPITANIKA:**

**Prilog 9.5. Protokol praćenja postoperativnog bola, vizuelno-analogna skala (*Visual Analogue Scale- VAS*)**

**VIZUELNO ANALOGNA SKALA (VAS)**



**OBJAŠNJENJE:**

Crticom na skali označite jačinu bola koju ste danas osećali u njegovom najjačem intezitetu.

**IME I PREZIME ISPITANIKA:**

**Prilog 9.6. Karton ispitanika (učesnika u istraživanju)**

**KARTON ISPITANIKA (učesnika u istraživanju)**

**Ime i prezime:**

**Ex:**

**Pol:**

**Godina rođenja:**

**Preoperativno**

***Klasifikacija (Winter):***

***Referentne tačke*** (mm):  
(edem)

- 1.** spoljašnji ugao oka - ugao donje vilice:
- 2.** tragus - ugao usana:
- 3.** tragus - vrh brade:

***Incizalni razmak*** (mm):  
(trizmus)

**Trajanje intervencije** (min.):

<20 min.

20-40 min.

>40 min.

**Profilaktička primena lekova (ID):**

**Postoperativno**

**Postoperativno**

*1. dan*

**-Edem:** 1.

**-Trizmus:**

**-Bol:**

**-skala:**

2.

3.

*2. dan*

**-Edem:** 1.

**-Trizmus:**

**-Bol:**

**-skala:**

2.

3.

7. dan

-Edem: 1.

-Trismus:

-Bol:

-skala:

2.

3.

Postoperativna infekcija :                      da (            )    ne

Alveolitis :    da (            )    ne

Napomene:

Prijava i verifikacija neželjene reakcije/događaja na lek:

Isključni kriterijum iz studije:



## План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Ефекат примене моксифлоксацина и цефиксима на сузбијање тегоба после хируршког вађења импактираних доњих умњака
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клиника за стоматологију Војводине у Новом Саду б) Институт за јавно здравље Војводине у Новом Саду в) Медицински факултет у Универзитета у Новом Саду
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Истраживање није реализовано у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, нити је подржано и спонзорисано од стране фармацеутских компанија. Комплетан научно-истраживачки пројекат и идејну скицу истог: нацрт научне замисли (формулацију проблема истраживања, одређење предмета и дефинисање циљева истраживања), план истраживања, инструмената истраживања, укључујући и план сређивања и обраде података, осмислио је главни истраживач у сарадњи са именованим ментором и специјалистом медицинске статистике, а у циљу израде докторске дисертације.
1. Опис података
<p><b>1.1 Врста студије</b></p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>У питању је двоструко-слепа, проспективна, плацебо-контролисана клиничка студија, а у циљу израде <b>докторске дисертације</b>, с постављеним основним проблемом истраживања- да се утврди оправданост профилактичке примене антибиотика у циљу ублажавања основних тегоба и компликација након хируршког вађења импактираних доњих умњака (постоперативног бола и едема, тризмуса, алвеолитиса и инфекције) и да се, истовремено, испита ефикасност новијих врста антибиотика (моксифлоксацина и цефиксима) примењених на тај начин. При том, извршена су и лабораторијска (микробиолошка) истраживања сензитивности изолованих микроорганизама на антибиотике коришћене у истраживању, која би могла корисно да</p>

верификују клинички добијене резултате. Процена ефеката примењених лекова вршена је на основу процене бола, едема, тризмуса и алвеолитиса, као изакова постоперативне инфекције.

## 1.2 Врсте података

### а) квантитативни

### б) квалитативни

## 1.3. Начин прикупљања података

**а) анкете, упитници, тестови:** Протокол праћења постоперативног бола (ВАС, ВРС и број свакодневно коришћених аналгетика од завршене хируршке интервенције до уклањања шавова);

**б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи:** **Постоперативни коефицијент (Ек) едема** (премеравање преоперативног и постоперативног одстојања између следећих референтних тачака: спољашњег угла ока и угла доње вилице; трагуса и угла усана; трагуса и врха браде). **Степен постоперативног тризмуса** (мерење раздаљине између мезијално-инцизалних углова горњих и доњих централних секутића при максимално отвореним устима). Вредности су биле изражене у милиметрима (mm). **Алвеолитис-** веома јак бол у рани, који се карактерисао и специфичним локалним изгледом оперативне ране, без присуства гноја. **Знаци постоперативне инфекције** који су регистровани на основу присуства клинички одређених локалних (знаци инфламације) и општих знакова инфекције: повишена телесна температура, убрзана седиментација еритроцита, леукоцитоза;

в) генотипови: навести врсту \_\_\_\_\_

г) административни подаци: навести врсту \_\_\_\_\_

д) узорци ткива: навести врсту \_\_\_\_\_

**ђ) снимци, фотографије:** ортопантомографски снимци у циљу одређивања положаја импактираног доњег умњака;

е) текст, навести врсту \_\_\_\_\_

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: **антибиограми** добијени микробиолошком анализом бриса узорка из оперативне ране или перикоронарног простора и/или пунктата ексудата или гноја.

## 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

**a) Excel фајл, датотека banephd.xlsx.csv**

**b) 4 SPSS фајла, датотеке .spv, sav су конвертоване у CSV формат**

c) PDF фајл, датотека .pdf

d) Текст фајл, датотека .docx

e) JPG фајл, датотека .jpg, jpeg, png, tif

f) Остало, датотека \_\_\_\_\_

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

a) број варијабли 17

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 628 мерења, 157 ортопантомографских снимака.

1.3.3. Поновљена мерења

**a) да**

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

a) временски размак између поновљених мера је: преоперативно, непосредно пред почетак хируршке интервенције (базична референтна вредност за процену каснијих вредности), 24 h, 48 h и 7 дана након хируршког захвата.

б) варијабле које се више пута мере односе се на постоперативне тегобе: бол, едем и тризмус.

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као **banephd1.xlsx.csv; banephd2.xlsx.csv; banephd3.xlsx.csv**

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

а) Да

б) Не

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

#### 2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип: **клинички експеримент**, тј. двоструко-слепа, проспективна, плацебо-контролисана клиничка студија о ефектима профилактичке примене антибиотика (моксифлоксацин и цефиксим) на учесталост, интензитет и трајање тегоба (бол, едем и тризмус), те учесталост појаве компликација (алвеолитис и инфекција) после хируршког вађења импактираних доњих умњака.

б) корелационо истраживање, навести тип \_\_\_\_\_

ц) анализа текста, навести тип \_\_\_\_\_

д) остало, навести шта: **лабораторијска (микробиолошка) истраживања** извршена на узорцима бриса из оперативне ране, те пункцијом ексудата или гноја добијеном из перикоронарног простора пацијената са перикоронитисом или постоперативном инфекцијом, при чему је антибиограмом утврђивана сензитивност изолованих микроорганизама (без обзира на врсту) на моксифлоксацин, цефиксим и друге антибиотике који се често користе у оралној хирургији као прва или друга линија заштите (пеницилин, ампицилин, амоксицилин, амоксицилин са клавуланском киселином, еритромицин, клиндамицин и тетрациклин).

*2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

1. Премеравање је рађено флексибилним лењиром и шестаром *ad oculi*, а вредности су уношене у картон испитаника (у прилогу докторске дисертације), а идентификациони број (ознака) датих таблета уносила је главна сестра у посебан протокол, који се по завршетку студије упоређивао са шифарником, након чега су формиране истраживачке групе: студијске групе М (моксифлоксацин) и Ц (цефиксим), те контролна група П која је примала плацебо-таблете.

2. Процена постоперативне аналгезије вршена је помоћу визуелно аналогне скале (ВАС) и вербалне скале рангирања (ВРС). ВАС представља хоризонтално нацртану дуж од 100 mm, чији почетак на левој страни означава стање без бола, а крај на десној страни стање најјачег бола који се може замислити. Сви испитаници су, постављањем цртице на скали, означавали јачину бола који су, одговарајућег дана у постоперативном периоду, осећали у његовом најјачем интензитету. Интензитет бола је био одређиван премеравањем одстојања означеног места на скали од почетка

скале са леве стране и изражаван у милиметрима, а пре уношења у електронску базу података измерене вредности претворене су у центиметре. ВРС подразумева бројчану процену интензитета бола на основу шест степени (од 1-6) - без бола, једва осетљив бол, слаб бол, бол средње јачине, јак бол и веома јак, готово неиздржив бол. Код сваког испитаника био је регистрован моменат настанка постоперативног бола, његов интензитет у назначеним временима посматрања а регистрована је и потреба за додатним аналгетикима (испитаници су у протоколу праћења постоперативног бола бележили и број свакодневно попијених аналгетика од завршене хируршке интервенције до уклањања шавова). Процена постоперативног едема вршена је израчунавањем постоперативног коефицијента едема (Ек) по модификованој *Carillo*-вој формули:

постоперативно одстојање - преоперативно одстојање x 100

Ек =

преоперативно одстојање

Процена степена постоперативног тризмуса, као и јасно дефинисани критеријуми за постављање дијагнозе алвеолитиса и постоперативне инфекције су наведени у делу који се односи на прикупљање података.

3. Према осетљивости на антимикробне лекове, бактерије су класификоване према зони инхибиције раста у три категорије: осетљив, стандардни режим дозирања- S, осетљив, повећана изложеност- I и резистентан - R. Интерпретација резултата се врши на основу величине зоне инхибиције раста која се читава према EUCAST стандарду (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

4. Након формирања група, прво је извршена процена њихове компарабилности у односу на процену тежине операције и појаве постоперативних компликација, па потом статистичка обрада добијених података о постоперативним тегобама. Сви добијени подаци обрађени су стандардним процедурама дескриптивне и аналитичке статистике. Испитано је постојање статистички значајних разлика у студијским и у контролној групи. Обрада података и статистичка анализа рађена је у SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) softverskom paketu i R 3.4.2 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 2.2 Квалитет података и стандарди

### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

---

#### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

У припремној фази, испитаници су пре попуњавања упитника добили детаљне инструкције о начину на који је потребно давати одговоре, поготову Протокола праћења постоперативног бола (ВРС и броја дневно коришћених таблета аналгетика у виду упитника који је у прилогу докторске дисертације), као и ВАС.

Суштину клиничких истраживања чинила су преоперативна и постоперативна поновљена мерења одстојања између напред наведених референтних тачака, те постоперативна опсервација у оквиру клиничких прегледа од стране клиничких лекара- специјалиста оралне хирургије, специјализаната оралне хирургије, а под супервизијом главног истраживача. Такође, на основу напред наведених критеријума праћен је постоперативни ток и постављане су дијагнозе и третман постоперативних компликација (алвеолитис и постоперативна инфекција) искључиво од стране клиничких лекара- специјалиста оралне хирургије, који су индикували хируршку интервенцију. Протокол хируршке интервенције (постизање аналгезије, извођење технике оперативног захвата итд.) је стандардизован и детаљно је описан у поглављу Материјал и методе, те је доследно спроведен на сваком испитанику (у случају одступања испитаник није укључен у истраживање). Највећа пажња јесте посвећена поштовању двоструко-слепог дизајна клиничке студије, који је од круцијалне важности. Ни испитаник, нити истраживач(и) нису знали да ли је испитанику ординиран неки од антибиотика или плацебо-таблета, јер су таблете биле означене ознаком која је била у оформљеном шифарнику и позната само једној особи (главној сестри која је тако помагала у истраживању). Стога су групе испитаника формиране тек након завршеног истраживања и откривања одговарајућег шифарника на основу којег су испитаници добијали одговарајуће филм-таблете да их користе у постоперативном периоду. Најзад, један од искључних критеријума јесте непридржавање датих упутстава у постоперативном периоду и већина испитаника су искључени из истраживања управо из наведеног разлога. Посебан протокол се односио на испољене узгредне нежељене реакције коришћених супстанција и једина нежељена реакција се јавила после узимања плацебо-таблете (детаљно описано у поглављу Материјал и методе).

Идентификација бактеријских врста вршена је класичним бактериолошким методама (морфолошким, културалним и физиолошко-биохемијским), као и аутоматизованим системом MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight*), Bruker, Немачка. Након

идентификације, испитивање осетљивости изолованих бактеријских врста на антимикробне лекове рађено је стандардном диск-дифузионом методом по Kirby-Bauer-у, на Mueller-Hinton агару и крвном Mueller-Hinton агару (HiMedia, Индија), у зависности која је бактеријска врста била у питању у складу са препорукама EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) стандарда. За извођење антибиограма употребљавани су дискови произвођача Bio-Rad, Француска. Микробиолошке анализе су контролисане, издане и оверене од стране специјалисте микробиологије субсп. бактериологије.

#### 2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Податке су у матрицу уносили обучени истраживачи са Клинике за стоматологију Војводине. Вршен је ручни унос са дуплом провером података. Пре анализе, извршена је провера недостајућих података којих није било.

Напомена аутора: Истраживач податке дели због провере и верификације анализе резултата, тј. провере репликабилности резултата истраживања, те због употребе података у новим истраживањима.

### 3. Третман података и пратећа документација

#### 3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://www.cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

*3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.*

*Образложење*

---

---

### 3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? Подаци су адекватно припремљени, приступачни (findable), доступни (accessible), интероперабилни (interoperable) и виšekратни (reusable). Дакле, биће примењен FAIR принципи.

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

*Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.*

---

---

---



### 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? Од стављања докторске дисертације на јавни увид, па до краја календарске године у којој је одбрањена докторска дисертација.

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

6. 6. 2019. Етички одбор Клинике за стоматологију Војводине

18. 11. 2019. Комисија за етичност клиничких испитивања на људима - Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) **Подаци су анонимизирани**

ц) Остало, навести шта

Пошто се ради о клиничком истраживању све информације, па и индиректне могле би да доведу до дедуктивног откривања идентитета учесника у истраживању (испитаника). Стога је извршено анонимизирање базе или деидентификација података, у циљу заштите права и приватности људских субјеката који морају бити заштићени у сваком тренутку.

## 5. Доступност података

### 5.1. Подаци ће бити

#### а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:*

---

---

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:*

---

---

### 5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

CC BY-NC 4.0

## 6. Улоге и одговорност

### 6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Бранимир Стошић, brankoddm@gmail.com

### 6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Бранимир Стошић, brankoddm@gmail.com

*6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима*

Бранимир Стошић, brankoddm@gmail.com